

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
Universitätsklinikum des Saarlandes,  
Homburg/Saar

## **DISSERTATION**

**Bedeutung der okulären Pulsamplitude bei der okulären  
Hypertension und verschiedenen Glaukomformen unter  
Berücksichtigung morphologischer und funktioneller  
Parameter**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt von: Georgia Milioti  
geboren am: 21.09.1982

1. Tag der Promotion:.....

2. Dekan:.....

3. Berichtersteller:.....

.....

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
1.1. Summary	7
<b>2. Einleitung</b>	<b>9</b>
2.1. Vorbemerkungen	9
2.2. Blutversorgung des Auges	10
2.3. Pathogenese der Glaukomerkrankungen	13
2.4. Definition der untersuchten Glaukomformen und der okulären Hypertension	14
2.4.1. Primäres Offenwinkelglaukom	14
2.4.2. Normaldruckglaukom	15
2.4.3. Pseudoexfoliations-Glaukom	15
2.4.4. Okuläre Hypertension	16
2.5. Eigene Fragestellung	16
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1. Methodischer Ansatz	17
3.2. Beschreibung der verwendeten Untersuchungsmethoden	17
3.2.1. Refraktions- und Visusbestimmung	17
3.2.2. Spaltlampenuntersuchung	18
3.2.3. Statische Perimetrie	18
3.2.4. Pachymetrie	19
3.2.5. Augeninnendruckmessung mittels dynamischer Konturtonometrie (DCT)	19

3.2.6.	Augeninnendruckmessung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann	22
3.2.7.	Heidelberger Retina Tomograph (HRT)	23
3.2.8.	Blutdruckmessung nach Riva Rocci	24
3.3.	Untersuchungsabfolge	25
3.4.	Statistik	26
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1.	Deskriptive Statistik	27
4.1.1.	Demographische Daten	27
4.1.2.	Darstellung der untersuchten Parameter und deren Verteilung in den einzelnen Untergruppen	29
4.2.	Vergleich der verschiedenen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen	31
4.3.	Korrelationen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen	35
4.3.1.	Gesamtkollektiv	35
4.3.2.	Normaldruckglaukom	38
4.3.3.	Okuläre Hypertension	39
4.3.4.	Primäres Offenwinkelglaukom	40
4.3.5.	Pseudoexfoliationsglaukom	41
4.4.	Einfluss der gemessenen Co-Variablen auf die OPA	42
4.4.1.	Lokale Medikamente in den Gruppen	42
4.4.2.	Systemische Medikamente in den Gruppen	44
4.4.3.	Systemische Erkrankungen in den Gruppen	46

4.4.4. Blutdruck bei verschiedenen Glaukomformen	51
<b>5. Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1. Besteht eine Beziehung zwischen der OPA und den verschiedenen untersuchten Glaukomformen (NDG, POWG, PEX) sowie der okulären Hypertension?	52
5.2. Besteht eine Korrelation zwischen der OPA und verschiedenen Parametern (PF, EF, HHD, MD) bei den untersuchten Glaukomformen?	56
5.2.1. Papillenfläche und OPA	56
5.2.2. Exkavationsfläche und OPA	56
5.2.3. Hornhautdicke und OPA	57
5.2.4. Mittlere Defekttiefe und OPA	58
5.3. Haben systemische Erkrankungen einen Einfluss auf die OPA?	59
5.2.5. Arterielle Hypertonie	59
5.2.6. Diabetes mellitus	61
<b>6. Praktische Schlussfolgerungen</b>	<b>63</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>76</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>77</b>

## **1. Zusammenfassung**

### **Einleitung und Zielsetzung:**

Zahlreiche Studien belegen, dass der intraokulare Augendruck nicht die alleinige Ursache für die Glaukomprogression darstellt. Die Bedeutung einer gestörten okulären Durchblutung und der Verlust der Autoregulation gewinnen mittlerweile in der Pathogenese des Glaukoms ein größeres Interesse. In unserer Studie wurde die Auswirkung der morphometrischen und funktionellen Veränderungen der Papille auf die okuläre Pulsamplitude (OPA) bei dem Niederdruckglaukom (NDG), primären Offenwinkelglaukom (POWG), Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom) und der okulären Hypertension (OHT) untersucht. Der Effekt von verschiedenen systemischen Erkrankungen, verschiedenen lokal applizierten antiglaukomatösen sowie systemischen Medikamenten auf die OPA im gesamten Patientenkollektiv und in den einzelnen Teilgruppen wurde auch analysiert.

### **Patienten und Methoden:**

In unserer prospektiven Studie wurden 172 Patienten mit manifestem Glaukom und OHT untersucht: 75 Patienten mit POWG, 45 mit NDG, 12 mit PEX und 40 Patienten mit OHT. Alle Patienten wurden mit der Dynamischen Konturtonometrie (DCT), Goldmann-Applanationstonometrie (GAT), Heidelberg Retina Tomographie II (HRT) und Octopus Gesichtsfeld (Programm 30II) untersucht. Die Korrelation der OPA mit der Papillenfläche (PF), Exkavationsfläche (EF), mittlerer Defekttiefe (MD) und zentraler Hornhautdicke (HHD) wurden mittels Pearson's Korrelationskoeffizient überprüft.

### **Ergebnisse:**

In unserer Studie wurde gezeigt, dass die OPA-Werte sich in den untersuchten Subgruppen signifikant voneinander unterschieden. Die OPA wurde bei Patienten mit NDG im Durchschnitt niedriger als in den anderen Gruppen gemessen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen OPA und PF in der PEX-Gruppe, eine kleine Papillenfläche in dieser Gruppe scheint mit einer höheren OPA assoziiert zu sein. Die HHD wurde am höchsten in der OHT-Gruppe gemessen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen diastolischen Blutdruckwerte wurde zwischen der NDG- und OHT-Gruppe festgestellt. Bei POWG- sowie NDG-Patienten mit Diabetes mellitus wurde eine signifikant niedrigere OPA gemessen.

## **Schlussfolgerungen:**

Die okuläre Durchblutung spielt eine wichtige Rolle für die Funktion des Sehnerven, daher scheint eine eingeschränkte Durchblutung ein bedeutender Faktor bei der Entwicklung und Progression des Glaukoms zu sein. Die Messung der OPA ist ein indirekter Hinweis für die choroidale Perfusion und lässt Rückschlüsse auf den Zustand des arteriellen Gefäßsystems und der Herzaktion zu. Sie könnte daher in der Diagnose und Therapie des Glaukoms eine wichtige Rolle spielen. Es bedarf noch weiterer Abklärung, ob die OPA noch einen prädiktiven Wert für die Beurteilung und Prävention der Progression von Glaukomen darstellen könnte.

### **1.1. Summary**

#### **Implications of ocular pulse amplitudes in ocular hypertension and different types of glaucoma under consideration of morphological and functional parameters**

##### **Background and purpose:**

Numerous studies have proven that the intraocular pressure is not the sole cause of glaucoma progression. Meanwhile, the importance of a disturbed ocular blood circulation and loss of autoregulation attract wide interest in the pathogenesis of glaucoma. In our study we tested the impact of morphometric and functional changes of the optic nerve on ocular pulse amplitude (OPA) in low-tension glaucoma (NTG), primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation-glaucoma (PEX) and ocular hypertension (OHT). Furthermore, we analysed the influence of various systemic diseases as well as topically applied antiglaucomatous and systemic medication on OPA in the entire patient population and in the various subgroups.

##### **Patients and methods:**

In our prospective study we examined 172 patients with manifest glaucoma and OHT: 75 patients with POAG, 45 with NTG, 12 with PEX and 40 patients with OHT. All patients were examined with dynamic contour tonometry (DCT), Goldmann applanation tonometry (GAT), Heidelberg retina tomography II (HRT) and Octopus visual field (program 30II). The correlation of OPA with the optic disc area (PF), cup area (EF), mean deviation (MD) and central corneal thickness (CCT) were analysed by means of Pearson's correlation coefficient.

**Results:**

It was shown in our study that OPA values differed significantly when measured in the different subgroups. OPA was on average lower in patients with NTG than in the other groups. We found a statistically significant inverse correlation between OPA and PF in the PEX group, thus a small disc area in this group appears to be associated with a higher OPA. The CCT was measured at the highest in the OHT group. A statistically significant difference in diastolic blood pressure was observed between NTG and OHT group. We measured a significantly lower OPA in POAG- and NTG-patients with diabetes mellitus.

**Conclusions:**

The ocular blood flow plays an important role in the function of the optic nerve. Therefore a restricted blood flow seems to be an important factor in the development and progression of glaucoma. The measurement of OPA is an indirect indicator of the choroidal perfusion and allows conclusions about the arterial vascular system and cardiac function. OPA could play an important role in the diagnosis and treatment of glaucoma. It needs further clarification whether OPA could represent another predictive parameter for the assessment and prevention of glaucoma progression.



## **2. EINLEITUNG**

### **2.1. Vorbemerkungen**

Die Definition der Glaukome hat seit der Entstehung des Krankheitsbegriffs, vor allem aber in den letzten Jahren, einen bemerkenswerten Wandel erfahren: unter dem Begriff „Glaukom“ fasst man heute eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen zusammen, die zu einem progredienten Verlust der retinalen Nervenfaserschicht und zur Aushöhlung des Sehnervenkopfes führen können. Diese morphologischen Veränderungen gehen einher mit funktionellen Schäden im Gesichtsfeld. Ein bereits bestehender Glaukomschaden ist irreversibel. Daher spielt die Früherkennung und Therapie bei den Glaukomen eine entscheidende Rolle.

Der individuell zu hohe Intraokulardruck (IOD) ist zwar ein wichtiger pathogenetischer Risikofaktor dieser Erkrankung, aber er ist kein unabdingbarer Bestandteil der Glaukomdefinition mehr. Trotz vieler Einwände erscheint diese Änderung der Definition gerechtfertigt: einerseits gibt es viele Gesunde, die einen deutlich über der Norm (in der Regel über 21 mmHg) erhöhten IOD aufweisen, ohne jemals ein Glaukom zu entwickeln. Dieser Zustand wird als „okuläre Hypertension“ (OHT) bezeichnet und man sieht ihn als Normvariante an, nicht aber als eine Erkrankung im eigentlichen Sinne. Andererseits haben viele Patienten einen IOD innerhalb der statistischen Norm, entwickeln aber trotzdem einen typischen Glaukomschaden an dem Sehnerven und dem Gesichtsfeld. Konsequenterweise reicht daher die absolute „Erhöhung“ des IOD als alleinige Definition des Glaukoms nicht mehr aus.

Daraus ergibt sich, dass bei der Beurteilung eines Glaukompatienten im Hinblick auf die Progression, weniger der aktuelle Augeninnendruck eine entscheidende Rolle spielt. Vielmehr ist es im Verlauf der Erkrankung wichtig, den individuellen IOD zu determinieren, der zu keiner weiteren funktionellen sowie morphologischen Schädigung mehr führt. Das Problem liegt darin, dass die individuelle akzeptable IOD-Grenze, um eine Progression zu vermeiden, als alleiniger Faktor bisher noch nicht vorausgesagt werden kann. Problematisch ist auch die Beurteilung von Patienten mit einem sogenannten „präperimetrischen Glaukom“, die einen grenzwertigen Augeninnendruck haben, die Exkavation der Papille eine grenzwertig glaukomverdächtige Veränderung zeigt, jedoch im Gesichtsfeld keine Defekte detektiert werden können.

Mit der Messung des Augeninnendrucks wird somit nur einer der Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms erfasst. Eine Aussage über den korrespondierenden

Perfusionsdruck am Sehnervenkopf ist jedoch nur indirekt möglich. Erhöht sich der Augeninnendruck, ist nicht nur die Perfusion reduziert, sondern auch die Mikrozirkulation beeinträchtigt. Hält dieser Zustand länger an, führt diese Minderperfusion zu einem Verlust von retinalen Ganglienzellen, was wiederum zu Gesichtsfeldausfällen bis zum Sehverlust führen kann (Bouzas, 1997; Hayreh, 1994). Die Glaukome müssen daher als eine Gruppe chronischer neurodegenerativer Erkrankungen bezeichnet werden, in deren Folge es zu morphologischen Veränderungen der Retina und des Sehnervenkopfes kommt (Grehn, 1995).

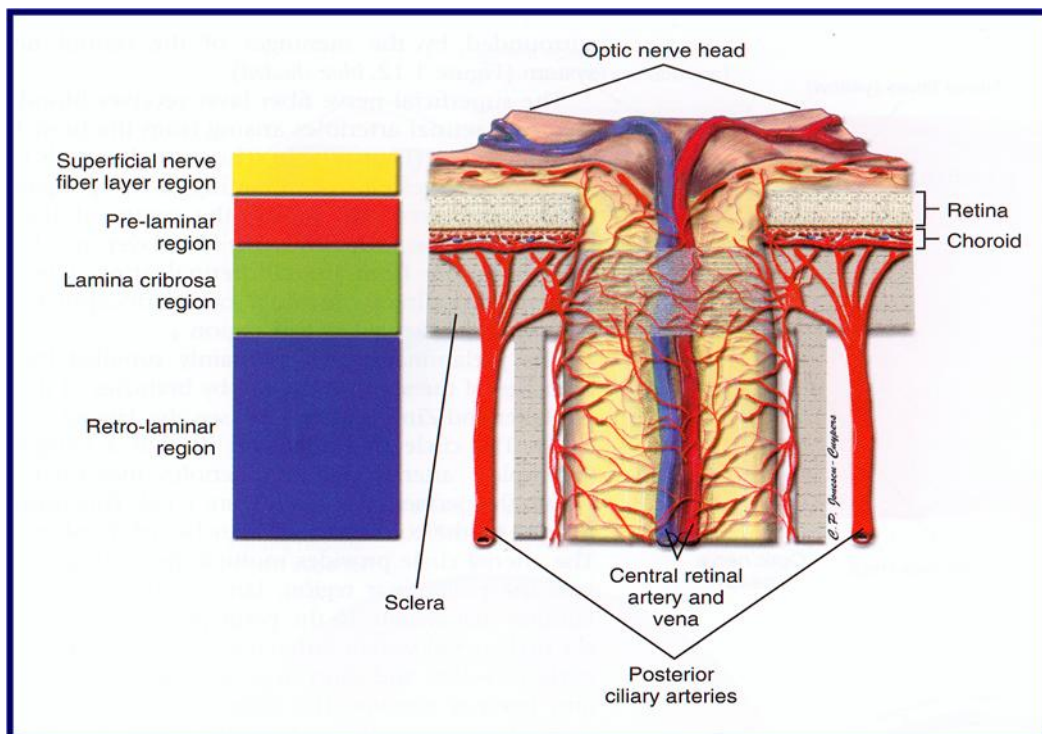
Die Höhe des Augeninnendrucks ist mit lokal applizierbaren Augentropfen oder einer antiglaukomatösen chirurgischen Therapie behandelbar. In zahlreichen Studien konnte bestätigt werden, dass durch die effektive Senkung des Augeninnendrucks die Glaukomprogression verlangsamt werden könnte (Nouri-Mahdavi, 2004; Gordon, 2002; Leske, 2003).

## **2.2. Blutversorgung des Auges**

Grundlegende Kenntnisse der Blutversorgung des Sehnervenkopfes und der verschiedenen Faktoren, die den Blutfluss im Sehnervenkopf beeinflussen können, tragen wesentlich zum Verständnis der vaskulären Ätiologie der glaukomatösen Optikusneuropathie bei. Die Blutversorgung des Auges weist einige Besonderheiten auf. Zwei Gefäßsysteme sind für die Ernährung der Netzhaut verantwortlich: die A. centralis retinae und die A. ciliaris. Beide Gefäßsysteme haben ihren Ursprung aus der A. ophthalmica, die von der A. carotis interna im petrosen Abschnitt am Karotis-Siphon versorgt wird. Die A. ophthalmica zieht gemeinsam mit dem N. opticus durch den Canalis opticus. Die A. centralis retinae ist der erste Ast, den die A. ophthalmica abgibt, und dieser tritt in etwa 1,5 bis 2 cm hinter dem Augapfel in den Sehnerv ein. Sie verläuft in seiner Längsachse astfrei bis zur Lamina cribrosa. Erst im Bereich der Lamina cribrosa gibt sie Seitenäste ab, die mit dem Circulus arteriosus sclerae kommunizieren (Zinn-Gefäßkranz). Die retinalen Arteriolen sind Endarterien. Die dichotome Aufzweigung der A. centralis retinae in die A. centralis retinae superior und inferior liegt in der Nervenfaserschicht und versorgt die inneren zwei Drittel der sensorischen Netzhaut.

Im weiteren Verlauf der A. ophthalmica verlassen 15-20 kurze hintere Ziliararterien die A. ophthalmica und bilden ein dichtes Kapillarnetz der Choroidea, von der aus das gefäßfreie äußere Drittel der Netzhautschicht durch Diffusion versorgt wird. Speziell

am Sehnervenkopf (Abbildung 1) werden die prälaminaire Region, die Lamina cribrosa und die retrolaminaire Region hauptsächlich von den hinteren Ziliararterien über die peripapilläre Choroidea und die kurzen hinteren Ziliararterien durch Diffusion aber auch aus Ästen der Arteria centralis retinae versorgt. Zwischen diesen beiden Gefäßsystemen existieren zahlreiche Anastomosen, unter anderem der Circulus arteriosus Zinni im Bereich der Lamina cribrosa (Lütjen-Drecoll, 1999; Hayreh, 1978). 85% des okulären Blutflusses wird von der Choroidea, ca. 10% von dem Ziliarkörper, ca. 4% durch Äste der Arteria centralis retinae und etwa 1% von der Iris übernommen. Es ergibt sich daraus, dass die okuläre Perfusion im Allgemeinen choroidalen Ursprungs ist (Schmidt, 1999).



**Abb. 1:** Blutversorgung des Sehnervenkopfes (aus Harris, 2003)

Veränderungen der Blutversorgung am Sehnervenkopf führen zu einer metabolischen Mangelsituation mit daraus resultierender Schädigung. Die Perfusion kann durch systemische Faktoren, wie die Hypertonie, die Hypotonie, der Diabetes mellitus oder die Arteriosklerose beeinträchtigt werden, die sich in ihrem Krankheitsverlauf negativ auf die autoregulatorische Blutversorgung auswirken können. Bei gestörter Autoregulation tritt die Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie bereits bei normalem IOD auf, während bei Patienten mit intakter Autoregulation eine Progression erst bei hohem IOD zu erwarten ist. Das ausgewogene Zusammenspiel

zwischen Augeninnendruck und Perfusionsdruck ist Voraussetzung für die optimale Versorgung der retinalen Nervenfasern (Gherghel, 2000; Harris, 1998). Die Bedeutung des Perfusionsdrucks konnte in der Baltimore Eye Study nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde gezeigt, dass bei Personen mit niedrigem okulärem Perfusionsdruck ein sechsfach erhöhtes Glaukomrisiko besteht (Tielsch, 1995). Der okuläre Perfusionsdruck zeigt eine Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck und intraokularen Druck:

$$OPD = [2/3 \times (2/3 \times DBD + 1/3 \times SBD)] - IOD$$

OPD: okulärer Perfusionsdruck; DBD: diastolischer Blutdruck; SBD: systolischer Blutdruck, IOD: intraokularer Druck.

Verschiedene diagnostische Methoden geben Informationen über die okuläre Durchblutungssituation (Klemm, 2003): die Fluoreszenzangiographie, die Messung des okulären Blutflusses mit der Methode nach Langham (Langham ocular blood flowmetry, LOBF) (Langham, 1978), die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF), die Scanning-Laser-Doppler-Flowmetrie (SLDF) und die Farb-Doppler-Sonographie (FDS). Die Messwerte geben Informationen über den Blutfuß bzw. die Blutflussgeschwindigkeit. Mit diesen Untersuchungsverfahren können Rückschlüsse auf die hämodynamischen okulären Veränderungen der Durchblutung gezogen werden.

Ein mittlerweile etabliertes Verfahren ist die Messung der okulären Pulsamplitude mit der dynamischen Konturtonometrie. Die Grundlage für die Annahme, dass OPA ein indirektes Maß der choroidalen Durchblutung darstellt, war die Untersuchung mit dem Langham-Ocular-Blood-Flow Gerät (LOBF). Dieses Gerät soll die Menge des gesamten beförderten Blutvolumens während eines Herzschlages ins Auge messen. Hauptsächlich misst das LOBF-Gerät die Volumenschwankungen der Choroidea. Bei der Berechnung des pulsatilen okulären Blutflusses wird von einigen theoretischen Voraussetzungen ausgegangen. So ist der Anteil des pulsatilen Blutflusses am Gesamtblutfluss des Auges nicht bekannt, es wird von einem stetigen venösen Abfluss ausgegangen, und die individuelle Rigidität des Auges findet nur unzureichend Berücksichtigung. Dennoch stellt der pulsatile okuläre Blutfluss in einer vergleichenden Studie ein akzeptables Maß für die okuläre Hämodynamik dar (Eisenlohr, 1962; Langham, 1989; Silver, 1989).

Mit dem dynamischen Konturtonometer wird der Augeninnendruck kontinuierlich, über eine gewisse Zeitspanne, nicht invasiv und direkt gemessen. Diese Messmethode

ermöglicht durch die Aufzeichnung der pulsatischen Druckschwankungen, die Bestimmung der okulären Pulsamplitude (OPA). Sie ist ein relatives Maß für den pulsatischen Anteil der okulären Perfusion, der mit einem Herzschlag in das Auge gelangt und ergibt sich aus der Differenz von minimalem und maximalem IOD über einen gewissen Zeitraum (Romppainen, 2007). Bei allen statischen Tonometern (u.a. Goldmann-Appplanationstonometer) misst man einen mittleren IOD. Diese Messung ist abhängig vom jeweiligen Untersucher und vernachlässigt den rhythmischen Druckpuls im Auge. Dieser Druckpuls wird in der Choroidea generiert (Harris, 2003; Kniestedt, 2006) und ist sowohl ein Zeichen der choroidalen Durchblutung als auch der kardialen Funktion. Abhängigkeiten zeigt die OPA von verschiedenen Faktoren u.a. von der Herzfunktion (Herzfrequenz, Herzschlagvolumen), der Elastizität der Gefäße und Sklera, von dem Ein- und Ausstrom des Blutes und der Abflussfazität des Kammerwassers (Harris, 2003; Krakau, 1995; Silver, 1989; McKee, 2004; Perkins, 1985). Die dynamische Konturtonometrie (DCT, engl. Dynamic Contour Tonometry) wird durch biomechanische Eigenschaften der Hornhaut weniger beeinflusst als die herkömmlichen Messgeräte. Sie ist in der Lage, den Druck dynamisch über mehrere Sekunden (100 Messungen pro Sekunde) aufzuzeichnen. Der diastolische Druck und die okuläre Pulsamplitude (OPA), als vitaler biometrischer Wert, werden gemessen und aufgezeichnet.

### **2.3. Pathogenese der Glaukomerkrankung**

In der Framingham Eye Study (Leske, 1983) und der Baltimore Eye Survey (Tielsch, 1995) konnte nachgewiesen werden, dass nur etwa 50 Prozent der Offenwinkelglaukome über den Augeninnendruck diagnostiziert werden können und nur etwa ein Drittel der Patienten mit einem Druck von 20 bis 30 mm Hg einen Glaukomschaden entwickeln. Diese Beobachtungen wiesen auf eine multifaktorielle Pathogenese der glaukomatösen Optikusatrophie hin. Neben dem mechanischen, vaskulären und biomechanischen wird auch ein biochemischer Einfluss diskutiert. Niedriger Blutdruck und damit niedriger Perfusionsdruck einerseits und eine gestörte Autoregulation mit der Unfähigkeit zur Anpassung an einen erhöhten Augeninnendruck oder verminderter Perfusionsdruck andererseits kann zu chronisch intermittierendem Perfusionsmangel führen, die wiederum selbst Auslöser weiterer pathogenetisch wirksamer Ischämien und damit Schädigungsmechanismen sind.

Neben der intermittierenden Ischämie, ist wahrscheinlich auch die damit verbundene Reperfusion am pathogenetischen Geschehen beteiligt, da es zur Freisetzung freier Radikale und damit zur Auslösung von oxidativem Stress kommen kann (Bouzas, 1997; Drance, 1972; Pillunat, 1987 und 1997).

In einer Studie von Neufeld konnte gezeigt werden, dass Gliazellen am Sehnervenkopf, wenn sie durch erhöhten intraokularen Druck aktiviert werden, zur Freigabe von neurotoxischen Faktoren wie Stickoxid und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  führen können (Neufeld, 2002). Unterschiedliche Pathomechanismen sind für die verschiedenen Glaukomformen verantwortlich. Die Endstrecke dieser Erkrankung ist bei allen Glaukomformen die Veränderungen am Sehnervenkopf und die fortschreitenden Gesichtsfelddefekte.

## **2.4. Definition der untersuchten Glaukomformen und der okulären Hypertension**

„Das Glaukom“ ist die zweithäufigste Erblindungsursache. Im Jahr 2010 hatten weltweit geschätzt 60,5 Millionen Menschen ein Glaukom. Diese Zahl wird sich auf 79,6 Millionen im Jahr 2020 erhöhen. Bilaterale Blindheit lag bei 4,5 Millionen Patienten mit Offenwinkelglaukom und in 3,9 Millionen mit Engwinkelglaukom im Jahr 2010 vor und wird auf 5,9 bzw. 5,3 Millionen im Jahr 2020 steigen (Quigley, 2006).

Es gibt zahlreiche Klassifikationen der heterogenen Glaukomformen. Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit den Glaukomformen Normaldruckglaukom (NDG), primäres Offenwinkelglaukom (POWG), sekundäres Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliation (SOWG bei PEX oder PEX-Glaukom) und okulärer Hypertension (OHT) zeigten folgende Charakteristika.

### **2.4.1. Primäres Offenwinkelglaukom (POWG)**

Das POWG ist die weitaus häufigste Glaukomform (Kanski, 2008; Krieglstein, 2007). Etwa 60-90% der Glaukompatienten in Europa haben ein POWG; dies ist durch glaukomatöse Papillenveränderungen mit korrespondierenden Gesichtsfelddefekten gekennzeichnet. Der Kammerwinkel zeigt bei diesen Patienten eine normale Konfiguration, der Augeninnendruck liegt über 21 mmHg. Bei dieser Glaukomform kommt es durch eine relative Obstruktion im Trabekelwerk und im Schlemm'schen

Kanal zu einem verminderten Kammerwasserabfluss und damit verbunden zu einem erhöhten IOD.

#### **2.4.2. Normaldruckglaukom (NDG)**

Beim NDG liegen definitionsgemäß die intraokularen Druckwerte im statistischen Normbereich ( $<21$  mmHg), der Kammerwinkel zeigt keine auffälligen morphologischen Veränderungen. Bei dieser Glaukomform kommt es im Krankheitsverlauf zu typischen glaukomatösen Papillen- und Gesichtsfelddefekte. Bei einem Teil der Patienten liegt vermutlich eine ausgeprägte vaskuläre Komponente im Sinne einer Durchblutungsstörung des Sehnervenkopfes vor. Weitere Komponenten, die zu einer Progression führen können sind kardiovaskuläre Faktoren, wie z.B. die arterielle Hypotonie oder Vasospasmen. Buckley et al. zeigten in ihrer Studie, dass in den Widerstandsarterien bei diesen Patienten eine Dysfunktion des systemischen Gefäßendothels besteht, die als Ursache der Vasospasmen gewertet wurden (Buckley, 2002).

#### **2.4.3. Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom)**

Beim Pseudoexfoliations-Syndrom handelt es sich um eine degenerative Fibrilopathie, die von der Produktion und Ablagerung eines abnormalen, weißlichen, extrazellulären fibrinogranulären Materials in zahlreichen intra- und extraokulären Geweben charakterisiert wird (Schlötzer-Schrehardt, 2002). Es tritt typischerweise im 6.-7. Lebensjahrzehnt auf (Colin, 1985) und eine familiäre Häufung ist beschrieben worden (Damji, 1998). Das aktuelle Pathogenesekonzept beschreibt das PEX-Syndrom als eine besondere Form einer stressinduzierten Elastose. Schlötzer-Schrehardt zeigte dazu, dass die oxidative-antioxidative Balance bei Patienten mit PEX-Syndrom und PEX-Glaukom gestört ist und der daraus resultierende oxidative Stress eine zentrale Rolle in der Pathogenese des abnormalen Matrixprozesses spielen kann (Schlötzer-Schrehardt, 2010). Entwickelt ein Patient mit PEX-Syndrom einen sekundären trabekulären Block, entsteht ein PEX-Glaukom mit konsekutivem Druckanstieg. Das sekundäre Offenwinkelglaukom beim Pseudoexfoliationssyndrom

macht etwa 25% aller Glaukome aus und gilt gegenwärtig als die häufigste morphologisch identifizierbare Glaukomursache überhaupt (Ritch, 1994).

#### **2.4.4. Okuläre Hypertension (OHT)**

Als okuläre Hypertension bezeichnet man einen über die Norm wiederholt erhöhten intraokularen Druck, der keine nachweisbare morphologische Papillenveränderungen oder Gesichtsfelddefekte aufzeigt. Der IOD liegt in der Regel über 21 mmHg. Der Beginn der okulären Hypertension liegt meistens im Erwachsenenalter. Der Kammerwinkel ist offen und es fehlen andere Ursachen eines sekundären Glaukoms. Sie gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung und Entwicklung eines POWG.

#### **2.5. Eigene Fragestellung**

In der vorliegenden prospektiven, klinischen Studie wurden folgende Fragen überprüft:

1. Besteht eine Beziehung zwischen der OPA und den verschiedenen untersuchten Glaukomformen (NDG, POWG, PEX) sowie der okulären Hypertension?
2. Besteht eine Korrelation zwischen der OPA und den verschiedenen Parametern der Papillenkonfiguration bei den untersuchten Glaukomformen?
3. Haben systemische Erkrankungen oder die topische und systemische antiglaukomatöse Therapie einen Einfluss auf die OPA?



### **3. PATIENTEN UND METHODEN**

#### **3. 1. Methodischer Ansatz**

In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 172 Patienten mit POWG, NDG, OHT und PEX-Glaukom aufgenommen. Kriterien für die jeweilige Diagnose wurden aufgrund der klinischen Befunde, des Sehnervenbefundes und der glaukomtypischen Gesichtsfelddefekte gestellt. Das Pseudoexfoliationssyndrom wurde mittels der Spaltlampe diagnostiziert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorangegangenen druckregulierenden Operationen (Trabekulektomie, Zyklphotokoagulation, tiefe Sklerektomie, Trabekulotomie, Trabekelaspilation, Kanaloplastik), arteriellen oder venösen retinalen Verschlusskrankungen, diabetischer Retinopathie und hereditären Erkrankungen des Nervus opticus.

Im Rahmen der Papillendiagnostik wurden der neuroretinale Randsaum, die Papillenfläche und die Exkavation im Verhältnis zur Papillengröße zunächst funduskopisch dokumentiert. Die objektive morphometrische Messung der Papille erfolgte mit dem Heidelberge Retinatograph (HRT II).

Für die perimetrische Beurteilung wurde eine reproduzierbare Wiederholungsuntersuchung herangezogen. Die Rate falsch positiver und falsch negativer Antworten lagen unter 15%. Für diese Studie wurde die vom Gerät ermittelte mittlere Defekttiefe (MD, mean deviation) aller Testpunkte des 30° Gesichtsfeldes berechnet.

#### **3.2. Beschreibung der verwendeten Untersuchungsmethoden**

##### **3.2.1. Refraktions- und Visusbestimmung**

Bei der Refraktion wird der Brechungszustand des Auges d.h. die Abbildung der Außenwelt auf der Netzhaut geprüft. Zur subjektiven Refraktionsbestimmung wurde die aktuellste Fernbrille des Patienten verwendet. Gab es Abweichungen des Visus zum klinischen Befund, wurde eine objektive Refraktion (Autorefraktor Topcon RM 8000 B) durchgeführt. Das Gerät kann innerhalb kurzer Zeit relativ genaue Refraktionswerte ermitteln und ausdrucken. Auf dem Ausdruck sind die Anzahl der Messungen, von denen mindestens drei erforderlich sind, sowie die gemessenen Sphären-, Zylinder- und Achsenwerte zu sehen. Die Bestimmung des Fernvisus

erfolgte bei Emmetropen ohne, bei Refraktionsdefiziten sowohl ohne als auch mit entsprechender Gläserkorrektur.

### **3.2.2 Spaltlampenuntersuchung**

Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte wurde mit der Spaltlampe (Firma Haag-Streit, Bern, Schweiz) durchgeführt. Diese setzt sich aus einem Binokularmikroskop, einer schwenk- und fokussierbaren Beleuchtungseinrichtung, der Tisch- und Instrumentenbasis sowie der Kopfhalter- und Fixationseinrichtung zusammen. Nachdem der Patient das Kinn auf die vorgesehene Kinnstütze platziert und die Stirn gegen das Stirnband gedrückt hat, konnten durch Schmalstellung der Spaltblende verschiedene Strukturen des Augenvorderabschnitts beleuchtet und daher biomikroskopisch untersucht werden.

### **3.2.3. Statische Perimetrie**

Bei der statischen computergesteuerten Profilverimetrie handelt es sich um eine dreidimensionale Beurteilung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit eines definierten Areals des Gesichtsfeldes. Das Prinzip der statischen Perimetrie besteht darin, unbewegliche statische Lichtmarken so lange in ihrer Heiligkeit zu steigern, bis sie wahrgenommen werden. Das Empfindlichkeitsgefälle ergibt dann ein dreidimensionales Bild. Eine unbewegliche Prüfmarke wird hierbei in derselben Position mit unterschiedlicher Leuchtdichte präsentiert, um eine vertikale Grenze des Gesichtsfeldes zu erhalten.

Die für die Studie verwendeten Befunde stützen sich auf das Programm 30-2 Programmes (Octopus Perimeter 101 der Fa Haag-Streit). Hier liegt ein 30° Gesichtsfeld mit 76 Prüfmarken zugrunde mit einem Testgitter mit Punkten im 6° Abstand zum vertikalen und horizontalen Meridian versetzt.

Der Patient legt den Kopf auf die vorgesehene Kopfstütze, nachdem ein Auge abgedeckt wird. Sobald die dargebotenen Stimuli erkannt werden, muss der Patient dies durch Drücken eines Knopfes bestätigen. Der Vorteil der statischen Perimetrie ist, dass sie unabhängig vom Untersucher durchgeführt wird. In unserer Studie wurde

ein glaukomtypischer Index der Gesichtsfeldergebnisse verwendet, die insbesondere die Progression eines Glaukomschadens beschreibt.

Die mittlere Abweichung von der Altersnorm (Mean Deviation = MD) ist die durchschnittliche Anhebung oder Absenkung des gesamten Gesichtsfeldes beim Patienten im Vergleich zum altersentsprechenden normalen Referenzfeld. Die mittlere Abweichung ist ein sehr sensibler Parameter für einen diffusen Gesichtsfeldschaden. Die Einheit der mittleren Abweichung ist Dezibel (dB).

#### **3.2.4. Pachymetrie**

Die Hornhautpachymetrie erfolgte mittels Ultraschall (20MHz-Sonde, Gerät Tomey). Gemessen wird die Zeitdauer, die der Schall zur Durchdringung der Hornhaut benötigt. Die Ultraschallpachymetrie kann die Hornhautdicke auch bei Hornhauttrübungen oder Hornhautödemen bestimmen. Die Dickenmessung ist mit der Ultraschallsonde nur punktuell möglich.

#### **3.2.5. Augeninnendruckmessung mittels Dynamischer Konturtonometrie (DCT)**

Mit der „Dynamischen Konturtonometrie“ (PASCAL®; Swiss Microtechnology AG, Port, Schweiz) (Abb. 2) wird der Augeninnendruck unabhängig von den biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut und der Sklera gemessen. Die lange Kontaktzeit mit dem Auge erfordert eine gute Kooperation des Patienten. Zur Messung des IODs mittels DCT, wie auch bei der Augeninnendruckmessung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann, muss ein Gleichgewicht aus 4 Hauptkräften bestehen:

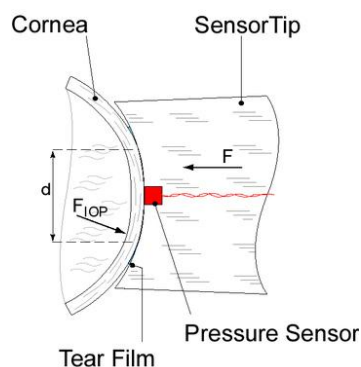
1. IOD
2. Hornhautrigidität
3. Adhäsionskraft des Tränenfilms
4. Appositionskraft des Tonometers

Das Messköpfchen des DCT-Geräts besitzt eine zylindrische Spitze mit konkaver Kontaktfläche. Bei Erreichen des entsprechenden Krümmungsradius der Hornhaut (Abb. 2, 3) wird ein zum IOD proportionales elektrisches Signal generiert und kann der IOD über einen integrierten piezoresistiven Drucksensor gemessen werden. Dieser

führt etwa 100 Druckmessungen pro Sekunde aus, von denen ein Mittelwert angezeigt wird. Der IOD-Wertebereich des DCT-Geräts ist 5-80 mmHg.



**Abb. 2:** Dynamischer Konturtonometer (PASCAL®) zur Messung des Augeninnendruckes (IOP) und der okulären Pulsamplitude (OPA)

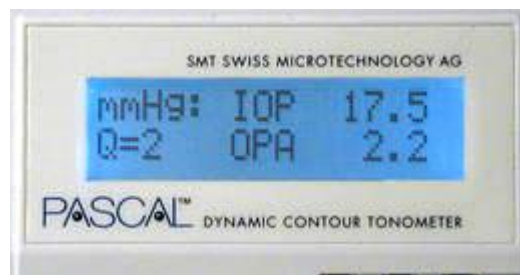


**Abb. 3:** Darstellung des Messprinzips: Die Krümmung der Kornea wird durch den Tränenfilm an der seitlichen Auflagefläche des Messkopfchens ausgeglichen ( $F$  = Kraft;  $F_{IOP}$  = innere durch den IOP erzeugte Kraft,  $d$  = Durchmesser der Kontaktfläche)

Das ca. 210 Gramm schwere PASCAL®-Tonometer muss zur Messung an eine Haag-Streit Spaltlampe angebracht werden. Eine sterile Einmalplastik-Schutzkappe

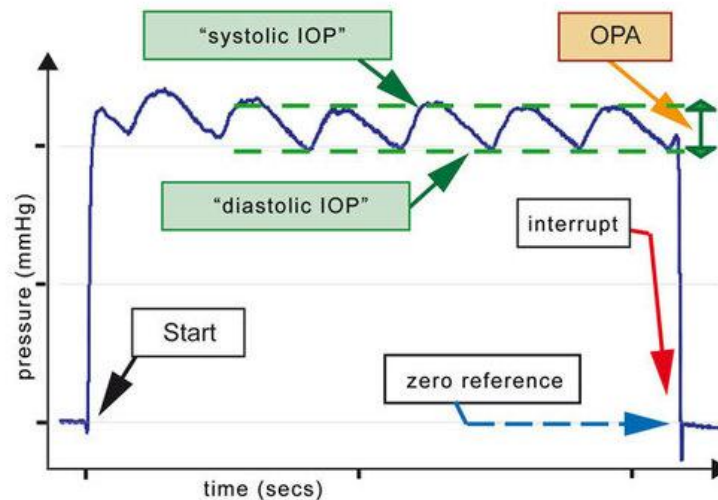
(SensorCap) wird über den Messkopf gezogen. Nach notwendiger Anästhesie der Hornhaut wird der Messkopf für etwa 5 Sekunden ruhig und gut zentriert auf der Hornhaut des an der Spaltlampe sitzenden Probanden belassen. Durch den Sensortyp kommt es dabei zu einem „Contour-Matching“, zur Anlage einer konkaven, auf die Oberfläche der Hornhaut passenden Messfläche. Nach Beendigung der Messung erscheinen im Display (Abb. 4) digital folgende Werte:

- ♦ Der Intraokulardruck: der entspricht dem diastolischen Mitteldruck in mmHg
- ♦ Die okuläre Pulsamplitude: sie entsteht aus der Differenz zwischen einem maximalen und minimalen intraokularen Druck (IOD) während einer Messung
- ♦ Der Qualitätsindex: Die Qualität der Messung wird durch die Qualitätsstufen Q1-Q5 angegeben. Dabei entspricht die Q1 einer qualitativ sehr guten - und die Q5 einer sehr schlechten Messung.



**Abb. 4:** Display des PASCAL®-Tonometers LCD-Bildschirms nach einer Messung (Druck gemessen in mmHg; IOP = Augeninnendruck; Q = Qualität; OPA = okuläre Pulsamplitude)

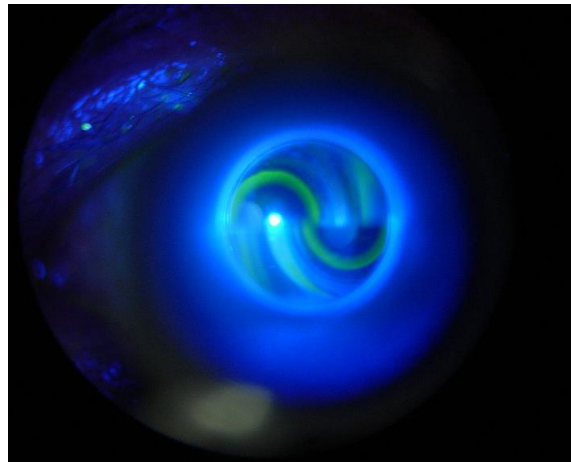
Die Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der typischen Druckkurve nach einer Messung mit der dynamischen Konturtonometrie.



**Abb. 5:** Darstellung der Druckkurve, die etwa 5 Sekunden aufgezeichnet wurde. Die OPA ergibt sich aus der Differenz zwischen systolischem Druck und diastolischem Druck

### 3.2.6. Augeninnendruckmessung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann

Die Applanationstonometrie nach Goldmann gilt auch heute noch als Goldstandard der Tonometrie. Die Genauigkeit der Messung hängt von der Menge des Tränenfilms ab, von der Oberflächenbeschaffenheit der Hornhaut und von der Menge des applizierten Fluoresceins. Die Messung erfolgt direkt zentral auf der Hornhaut mit einem beweglichen Messköpfchen des Tonometers. Der Augendruck des Patienten wirkt als Gegendruck und verdrängt das Tonometer-Köpfchen nach hinten. Zur Applanation einer dünneren Hornhaut muss weniger Kraft aufgewendet werden, der Augeninnendruck wird also falsch niedrig gemessen. Im Gegenteil wird bei dickerer Hornhaut mehr Kraft zur Applanation benötigt, daher wird ein höherer Augeninnendruck gemessen. Das Goldmann-Applanationstonometer besteht aus einem Doppelprisma mit einem Durchmesser von 3,06 mm. Nach vorherigem Anfärben und Anästhesie der Hornhaut wird die Hornhaut durch das Tonometer in einem Bereich von 4 mm<sup>2</sup> bei an der Spaltlampe sitzenden Patienten applaniert. Durch das Okular der Spaltlampe sind dabei zwei gegeneinander verschobene Halbkreise sichtbar, die sich am Innenrand berühren (Abb. 6). Die hierfür verwendete Kraft wird an einer Skala in mmHg abgelesen und als Wert für den gemessenen Augeninnendruck verwendet.



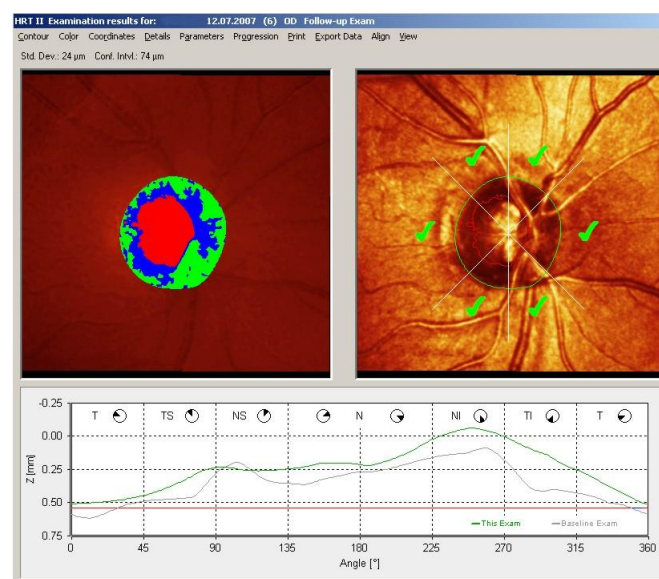
**Abb. 6:** Ablesen des Messwertes bei der Applanationstonometrie nach Goldmann

### **3.2.7. Heidelberger Retina Tomograph (HRT)**

Der HRT ist ein konfokales Laser-Scanning-Mikroskop, das benutzt wird um dreidimensionale Bilder des hinteren Segmentes des Auges zu erstellen und zu analysieren. Der HRT besteht aus einem Diodenlaser als Lichtquelle mit der Wellenlänge von 670 nm, einer speziellen Optik zur zeilenweisen Ablenkung des Laserstrahls sowie einer konfokalen Aufzeichnungseinheit. Dieses Gerät ermöglicht eine quantitative Beschreibung der Topographie des Augenhintergrundes und ihrer zeitlichen Veränderungen. Die wichtigste klinische Routineuntersuchung ist die Beschreibung der Morphologie der Papille und Folgen von glaukomatösen Veränderungen (Abb. 7). Die Untersuchung kann sowohl bei spielender Pupille als auch bei erweiterter Pupille durchgeführt werden. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des HRT bzw. seines Vorgängers, des Laser Scanning Tomographen (Heidelberg Instruments), ist bereits untersucht worden (Dreher, 1991). Es lassen sich Nervenfaserbündeldefekte in den Stadien II und III der Glaukomerkrankung erfassen. Für die Diagnostik von Nervenfaserbündeldefekten im Stadium I der Glaukomerkrankung erreicht die konfokale Untersuchungstechnik bisher nicht die Sensitivität, die für eine Frühdiagnostik erforderlich ist (Maier, 1995).

Vor der Untersuchung wird die Refraktion mit Astigmatismus bestimmt und in der Optik eingestellt. Eine Messung dauert etwa 0,7 Sekunden. Um eine deutliche Aufnahme gewährleisten zu können, darf sich das Auge während der Aufnahme nicht bewegen. Die Fixierung erfolgt mit dem kontralateralen Auge. Nach gelungener Scan-

Erfassung markiert der Untersucher die Außengrenzen der Papille am Elschnig-Skleralring digital. Das Gerät stellt dem Untersucher eine Vielzahl stereometrischer Parameter zur Verfügung. Hierbei handelt es sich sowohl um rein geometrische Parameter wie z.B. Randsaumfläche und –volumen sowie das Cup-Disk-Flächenverhältnis als auch die Form der Exkavation beschreibende Maßzahlen wie Cup Shape Measure (CSM) und Glaucoma Probability Score (GPS) (Meyer, 2001). Bei langjährigen Verläufen sollte berücksichtigt werden, dass es mit steigendem Lebensalter jährlich zu einer natürlichen Reduktion der retinalen Nervenfaserschicht kommt (Hawker, 2005).



**Abb. 7:** 15°-Bild des HRT II der Papille: Rechts das Reflexivitätsbild, das sich aus der Summe aller Intensitäten der 32 Fokalebenen zusammensetzt. Links das Topographiebild, in dem tiefer liegende Strukturen rot und der retinalen Randsaum grün/blau dargestellt werden. Unten das Höhenprofil in Abhängigkeit der einzelnen Papillensektoren.

### 3.2.8. Blutdruckmessung nach Riva Rocci

Die Blutdruckmessung am Patienten erfolgte nach einer 5-minütigen Ruhepause in sitzender Position. Eine Blutdruckmanschette wurde am Oberarm angelegt und über den erwarteten arteriellen Druck aufgeblasen. Beim langsamen Ablassen wurde das Auftreten und danach wieder Verschwinden des Korotkow-Geräusches mit Hilfe des Stethoskops über der Arterie der Armbeuge auskultiert.



### **3.3. Untersuchungsabfolge**

In dieser prospektiven Studie wurden 172 Patienten mit POWG, NDG, OHT und SOWG bei PEX aufgenommen. Die Patienten wurden in verschiedenen Diagnosegruppen eingeteilt. Bei 45 Patienten lag ein NDG; bei 75 ein POWG, bei 40 Patienten eine OHT und bei 12 Patienten ein PEX-Glaukom vor.

Im Vorfeld der ophthalmologischen Untersuchungen erfolgte eine exakte Anamnese mit Erhebung der Allgemeinerkrankung, der systemischen Medikation und der okulären Erkrankung mit der entsprechenden Medikation. Nach Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe wurde das Gesichtsfeld (Octopus 101, Haag-Streit, Könitz, Schweiz) geprüft, mit bester Korrektur und falls erforderlich mit einer entsprechenden Nahkorrektur. Die Laser-Scanning-Ophthalmoskopie (HRT-II, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) wurde zur Objektivierung der Veränderungen am Sehnervenkopf verwendet. Im Vorfeld der Druckmessung am Auge erfolgte die Blutdruckmessung nach Riva Rocci. Zunächst wurde die Tensiomessung mit der DCT (PASCAL®; Swiss Microtechnology AG, Port, Schweiz)) durchgeführt. Vor der Druckmessung wurde eine lokale Tropfanästhesie (Proparacain®, Fa. Ursapharm) verabreicht. Nur solche Werte wurden beim DCT akzeptiert, die einen Qualitätsindex von 1 bis 2 erreichten. Anschließend wurde nach fünfminütiger Pause eine erneute Tensiomessung mit der Goldmann-Tonometrie (GAT, Haag-Streit AG, Könitz, Schweiz) durchgeführt. Vor der Messung erfolgte eine erneute lokale Anästhesie mit Thilorbin® (Alcon Pharma GmbH). Diese Reihenfolge war deshalb notwendig, da bei der dynamischen Konturtonometrie kein Druck auf den Bulbus ausgeübt wird, um einen Tonometrieeffekt durch die Applationstonometrie so gering wie möglich zu halten.

### 3.4. Statistik

Die Meßdaten wurden deskriptiv unter Verwendung von: Median, Minimum (min), Maximum (max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STD) dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Superior Performing Software System, Version 17.0, IBM, USA) für Windows. Alle Vertrauensbereiche, Prognose- und Konfidenzintervalle wurden zweiseitig für die Wahrscheinlichkeit  $P=95\%$  berechnet. Mit allen statistischen Tests wurde grundsätzlich die Gültigkeit zweiseitig formulierter Gegenhypothesen geprüft und die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf einem Signifikanzniveau von  $p<0,05$  angegeben. Zusammenhänge zwischen normal verteilten Daten wurden mittels Korrelations-, bzw. Regressionsanalyse (nach Pearson) ermittelt. Die Korrelationsmatrizen zeigen die Beziehung der verschiedenen untersuchten Variablen zueinander. Im unteren linken Dreieck wurden die r-Werte und im oberen rechten Dreieck des Korrelationsmatrixes die p-Werte angegeben. Die Korrelationskoeffizienten der diagonalen Linie entsprechen 1. Die bezeichnete mit \*\* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) und die mit \* auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Eine schnelle Übersicht über die Lage sowie Verteilung der Werte einer Stichprobe wurde grafisch mittels Boxplots dargestellt. Ein Boxplot stellt die Medianwerte, die extremen Werte und Ausreißer sowie den größten und den kleinsten nicht extremen Wert mit Angabe des 25. und 75. Quartils dar.

Sofern es sich um mehr als zwei Gruppen handelte, wurde der Bonferroni-Test als Post-Hoc-Verfahren eingesetzt, um multiple Einzelgruppenvergleiche (jede Gruppe gegen jede andere) durchzuführen. Zur Durchführung von Signifikanztests wurden zunächst die Stichprobenverteilungen der verschiedenen Merkmale mit einem Anpassungstest daraufhin untersucht, ob für die betrachteten Grundgesamtheiten Normalverteilungen angenommen werden dürften (verwendet wurde der Shapiro-Wilk-Test). Wenn Normalverteilungen angenommen werden konnten, wurde zum Vergleich von gepaarten/unabhängigen Stichproben der Einstichproben-t-Test verwendet. Ergab der Anpassungstest keine Normalverteilung, wurde zum Vergleich von gepaarten Stichproben der Wilcoxon-Test durchgeführt und für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser Test vergleicht die Rangplätze zweier Gruppen und zeigt an, ob eine der beiden Gruppen zu höheren Meßwerten tendiert, als die andere.

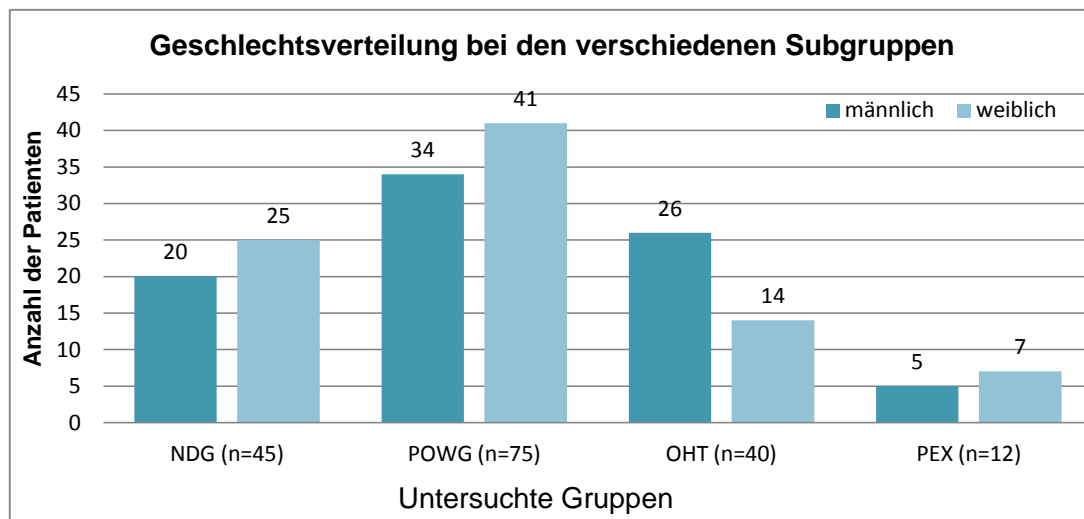
## **4. Ergebnisse**

In dieser Studie sollte die Abhängigkeit der OPA, gemessen mit dem dynamischen Konturtonometer (DCT), bei verschiedenen Glaukomformen und der okulären Hypertension geprüft werden. Zusätzlich wurde die Auswirkung der morphometrischen und funktionellen Veränderungen der Papille auf die OPA bei Patienten aller Subgruppen untersucht. Der Effekt von verschiedenen systemischen Erkrankungen, verschiedenen lokal applizierten antiglaukomatösen sowie systemischen Medikamenten auf die OPA im gesamten Patientenkollektiv und in den einzelnen Teilgruppen wurde analysiert.

### **4.1. Deskriptive Statistik**

#### **4.1.1. Demographische Daten**

In dieser Studie wurden insgesamt 172 Patienten (344 Augen) untersucht. Die Einteilung der Patienten erfolgte in die vier untersuchten Gruppen: Normaldruckglaukom (NDG), primäres Offenwinkelglaukom (POWG), okuläre Hypertension (OHT) und Pseudoexfoliationsglaukom (PEX). Insgesamt befanden sich in der Gruppe mit NDG 45 Patienten, mit POWG 75, mit OHT 40 und mit PEX-Glaukom 12 Patienten. Der Anteil der männlichen/weiblichen Patienten lag in der Gruppe mit NDG bei 20/25; in der Gruppe mit POWG bei 34/41; bei der Gruppe mit OHT bei 26/14 und bei den Patienten mit PEX bei 5/7 (Abb. 8). Der Anteil der Patientinnen war in der Gruppe mit NDG, POWG und PEX höher als der männliche Anteil dieser Gruppen.



**Abb. 8:** Gruppenbezogene Geschlechtsverteilung (NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT= okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten im Gesamtkollektiv, ohne Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung, betrug  $61,3 \pm 14,8$  Jahre (Median 65,0 Jahre). Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich (Tabelle 1), war das mittlere Alter in den einzelnen Subgruppen, mit Ausnahme der OHT-Gruppe, zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Es zeigte sich, dass das durchschnittliche Lebensalter bei Patienten mit PEX und POWG deutlich höher lag als bei den anderen zwei Gruppen.

Alter in Jahre					
MW $\pm$ STD	NDG (n = 45)	POWG (n = 75)	OHT (n = 40)	PEX (n = 12)	Gesamtkollektiv
Median					
Männlich	58,6 $\pm$ 16,0 62,5	63,5 $\pm$ 13,2 67,0	58,8 $\pm$ 14,0 62,5	65,8 $\pm$ 9,4 68,0	61,0 $\pm$ 14,1 65,0
Weiblich	59,0 $\pm$ 14,6 63,0	64,8 $\pm$ 14,8 70,0	53,9 $\pm$ 17,9 56,5	66,4 $\pm$ 9,9 66,0	61,5 $\pm$ 15,5 66,0

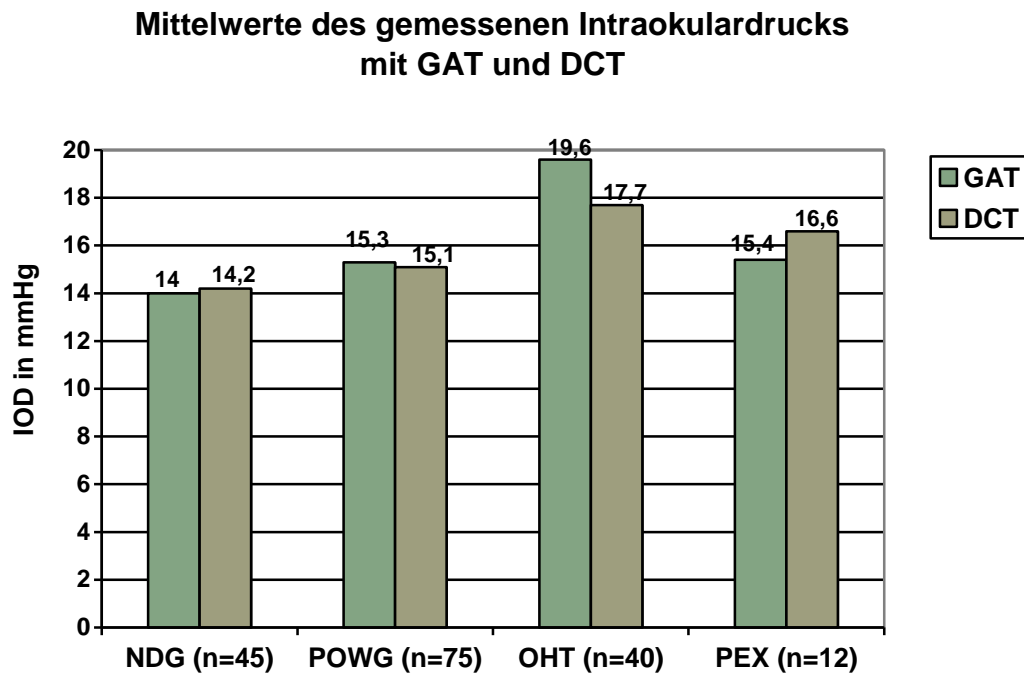
**Tabelle 1:** Altersverteilung innerhalb der untersuchten Gruppen mit Aufteilung der einzelnen Geschlechter (M = männlich; W = weiblich)

#### **4.1.2 Darstellung der untersuchten Parameter und deren Verteilung in den einzelnen Untergruppen**

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Medianwerte der untersuchten Parameter (GAT, DCT, PF, EF, MD, HHD) in ihrer Verteilung in den Teilgruppen und im Gesamtkollektiv werden in Tabelle 2 dargestellt. Bei der Goldmann Applanationstonometrie (GAT) und der dynamischen Konturtonometrie (DCT) lag der mittlere Augeninnendruck in der OHT-Gruppe (GAT:  $19,6 \pm 3,3$  mmHg; DCT:  $17,7 \pm 3,5$  mmHg) höher als in den anderen Patientengruppen (Abb. 9). Es zeigte sich, dass bei den OHT- und PEX-Patienten die OPA im Durchschnitt höher lag als in den beiden anderen Gruppen (OHT:  $2,9 \pm 0,8$  mmHg; PEX:  $2,8 \pm 1,0$  mmHg). Die morphologischen Untersuchungen der Papille zeigten, dass die Papillenflächen (OHT:  $1,9 \pm 0,4$  mm<sup>2</sup>; PEX:  $1,8 \pm 0,3$  mm<sup>2</sup>) sowie auch die gemessenen Exkavationsflächen (OHT:  $0,6 \pm 0,4$  mm<sup>2</sup>; PEX:  $0,8 \pm 0,3$  mm<sup>2</sup>) bei diesen zwei Subgruppen jedoch kleiner waren als die in den anderen Gruppen. Bei den Patienten mit OHT wurde durchschnittlich eine höhere zentrale Hornhautdicke gemessen ( $581,8 \pm 31,5$  µm). Die mittlere Defekttiefe in der durchgeführten Gesichtsfelduntersuchung (MD, mean deviation) lag in der PEX-Gruppe am höchsten ( $9,15 \pm 7,70$  dB).

Mittelwert $\pm$ STD	NDG	POWG	OHT	PEX	Gesamtkollektiv
Median	(n=45)	(n=75)	(n=40)	(n=12)	
<b>GAT</b> (mmHg)	14,0 $\pm$ 2,6 14	15,3 $\pm$ 3,2 15	<b>19,6 <math>\pm</math> 3,3</b> 20	15,4 $\pm$ 5,1 16	16,1 $\pm$ 3,8 16
<b>DCT</b> (mmHg)	14,2 $\pm$ 2,2 14,1	15,1 $\pm$ 3,4 15,1	<b>17,7 <math>\pm</math> 3,5</b> 17,4	16,6 $\pm$ 2,2 16,4	15,5 $\pm$ 3,4 15,6
<b>OPA</b> (mmHg)	2,1 $\pm$ 0,7 1,9	2,4 $\pm$ 0,8 2,3	<b>2,9 <math>\pm</math> 0,8</b> 2,9	2,8 $\pm$ 1,0 2,6	2,5 $\pm$ 0,9 2,3
<b>PF</b> (mm <sup>2</sup> )	<b>2,3 <math>\pm</math> 0,7</b> 2,5	2,1 $\pm$ 0,4 2,0	1,9 $\pm$ 0,4 1,9	1,8 $\pm$ 0,3 1,8	2,1 $\pm$ 0,5 2,0
<b>EF</b> (mm <sup>2</sup> )	<b>1,0 <math>\pm</math> 0,5</b> 1,0	<b>1,0 <math>\pm</math> 0,5</b> 1,0	0,6 $\pm$ 0,4 0,5	0,8 $\pm$ 0,3 0,8	0,9 $\pm$ 0,5 0,9
<b>HHD</b> ( $\mu$ m)	550,9 $\pm$ 36,7 547,5	550,3 $\pm$ 46,2 551,5	<b>581,8 <math>\pm</math> 31,5</b> 580,0	551,2 $\pm$ 34,5 542,5	558,5 $\pm$ 41,9 555,3
<b>MD</b> (dB)	5,6 $\pm$ 5,9 4,4	7,2 $\pm$ 7,8 4,7	1,8 $\pm$ 2,3 1,6	<b>9,1 <math>\pm</math> 7,7</b> 7,7	5,6 $\pm$ 6,7 3,1

**Tabelle 2:** Darstellung der Mittelwerte, STD und Medianwerte der untersuchten Parameter (GAT = Goldmann Applanationstonometrie; DCT = dynamische Konturtonometrie; OPA = okuläre Pulsamplitude; PF = Papillenfläche; EF = Exkavationsfläche; HHD = zentrale Hornhautdicke; MD = Mean Deviation, mittlere Defekttiefe) in den verschiedenen Subgruppen (NDG, POWG, OHT, PEX). Die höchsten MW für jeden Parameter sind fett hervorgehoben.



**Abb. 9:** Darstellung der Mittelwerte des gemessenen Intraokular-drucks mit GAT (Goldmann Applanationstonometrie) und DCT (dynamische Konturtonometrie)

#### 4.2. Vergleich der verschiedenen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen

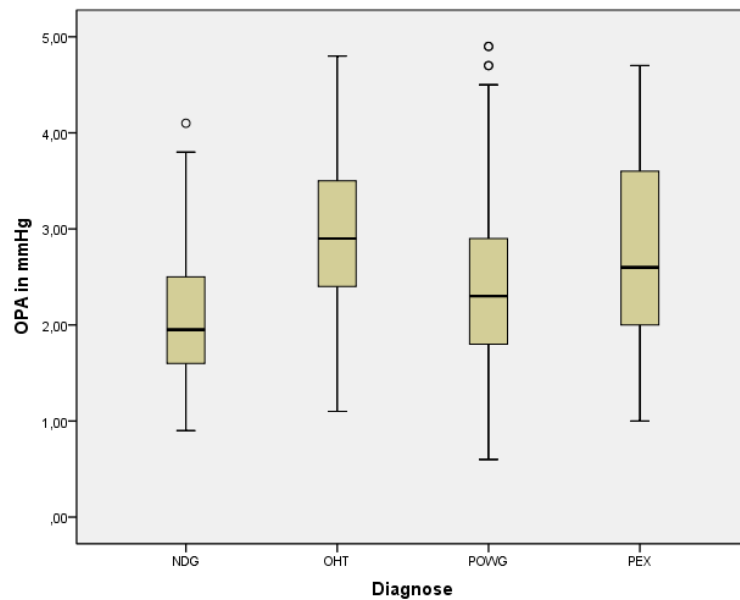
Aus unserem Patientenkollektiv (n=172) ergaben sich, unter Berücksichtigung der jeweiligen Diagnose, sechs Gruppenpaare: NDG-POWG, NDG-OHT, NDG-PEX, POWG-OHT, POWG-PEX, OHT-PEX. Diese Subgruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test in Bezug auf die untersuchten Parameter (GAT, DCT, OPA, MD und HHD), miteinander verglichen. Hier wurde der Test angewendet, um die verschiedenen untersuchten Parameter (GAT, DCT, OPA, PF, EF, MMD, HHD) zwischen den Teilgruppen (NDG, POWG, OHT, PEX) miteinander zu vergleichen. In Tabelle 3 sieht man die signifikanten Unterschiede für die paarigen Vergleiche. Das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde mit \* und dieses von  $p < 0,01$  mit \*\* gekennzeichnet. War der Unterschied statistisch nicht signifikant, wurde kein Wert eingegeben.

Signifikanz	NDG-POWG	NDG-OHT	NDG-PEX	POWG-OHT	POWG-PEX	OHT-PEX
GAT (mmHg)	**	**	*	**	**	
DCT (mmHg)	**	*	**	**		*
OPA (mmHg)	**	*	*	**		
PF (mm <sup>2</sup> )	*		*			*
EF (mm <sup>2</sup> )	**		*	**	*	*
HHD (µm)	**			**	**	
MD (dB)	**			**	**	

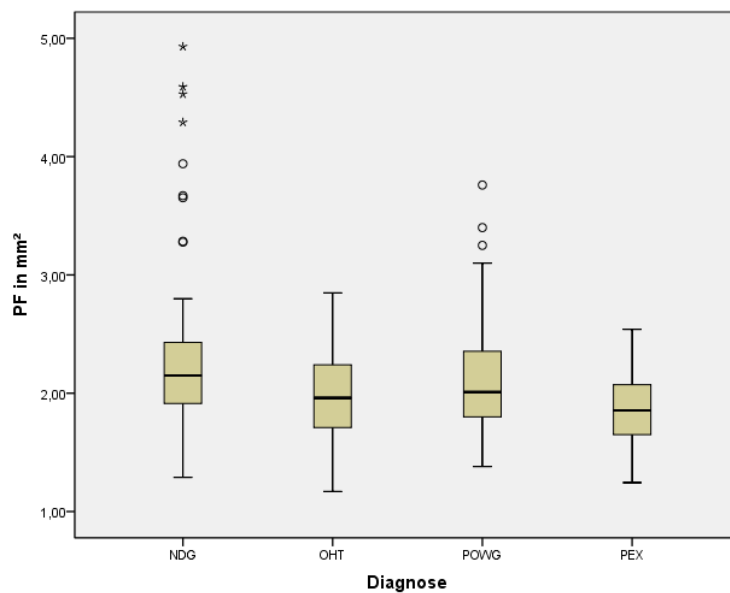
**Tabelle 3:** Ergebnisse der Signifikanztests nach Mann-Whitney in den verschiedenen Gruppenpaare (GAT= Goldmann Applanationstonometrie; DCT= dynamische Konturtonometrie; OPA= okuläre Pulsamplitude; PF= Papillenfläche; EF= Exkavationsfläche; HHD= zentrale Hornhautdicke; MD= Mean Deviation, mittlere Defekttiefe; NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT= okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)

In diesem Testverfahren wurde ein signifikanter Unterschied der OPA (Grafik 1), sowie der mit GAT und DCT gemessenen IOD-Werte in den Gruppenpaaren NDG-POWG, NDG-OHT, NDG-PEX und POWG-OHT festgestellt. Zwischen der POWG- und allen anderen drei Untergruppen zeigten sich signifikante Unterschiede der EF-, HHD- und MD-Werte (Abbildungen 10-14). Die Gruppenpaare PEX-OHT und PEX-NDG wiesen auch signifikante Unterschiede bezüglich der PF- und EF-Werte auf. Nur im Vergleich der NDG- mit der OHT-Gruppe wurde keine Signifikanz bezüglich der EF-Werte ermittelt ( $p > 0,05$ ).

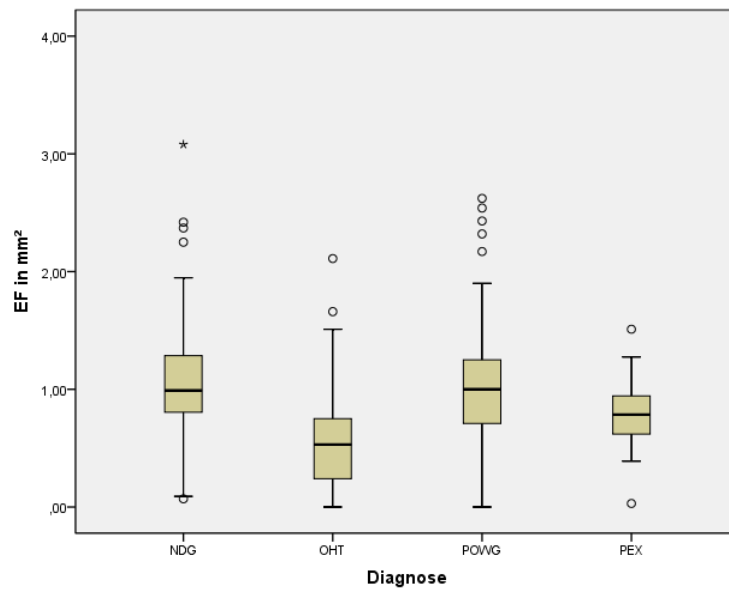




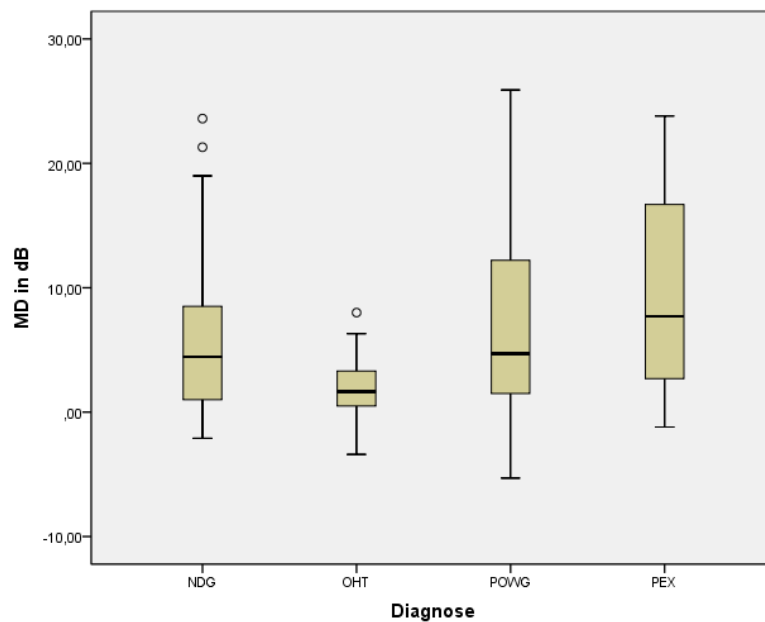
**Abb. 10:** Grafische Darstellung der OPA-Werte (okuläre Pulsamplitude) und deren Verteilung in den einzelnen Patientengruppen (NDG= Niederdruckglaukom, OHT= okuläre Hypertension, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)



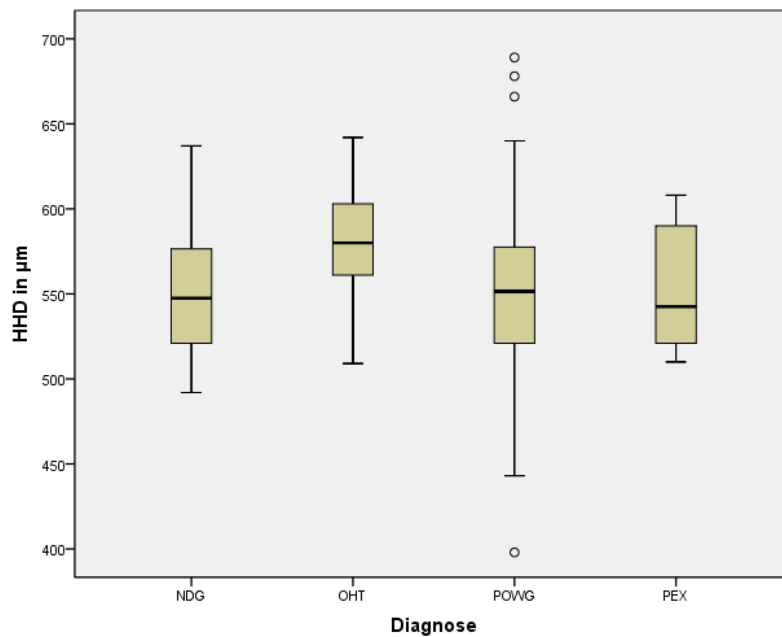
**Abb. 11:** Grafische Darstellung der PF-Werte (Papillenfläche) und deren Verteilung in den einzelnen Patientengruppen (NDG= Niederdruckglaukom, OHT= okuläre Hypertension, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)



**Abb. 12:** Grafische Darstellung der EF-Werte (Exkavationsfläche) und deren Verteilung in den einzelnen Patientengruppen (NDG=Niederdruckglaukom, OHT=okuläre Hypertension, POWG=primäres Offenwinkelglaukom, PEX=Pseudoexfoliationsglaukom)



**Abb. 13:** Grafische Darstellung der MD-Werte (mittlere Defekttiefe, mean deviation) und deren Verteilung in den einzelnen Patientengruppen (NDG=Niederdruckglaukom, OHT=okuläre Hypertension, POWG=primäres Offenwinkelglaukom, PEX=Pseudoexfoliationsglaukom)



**Abb. 14:** Grafische Darstellung der HHD-Werte (zentrale Hornhautdicke) und deren Verteilung in den einzelnen Patientengruppen (NDG=Niederdruckglaukom, OHT=okuläre Hypertension, POWG=primäres Offenwinkelglaukom, PEX=Pseudoexfoliationsglaukom)

### 4.3. Korrelationen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen

In der folgenden Analyse wurde die Auswirkung der untersuchten Parameter (PF, EF, MD, HHD) auf die OPA sowie auch untereinander im Gesamtkollektiv und in jeder Teilgruppe mittels Pearson's Test ermittelt. Die ermittelten Korrelationen sind den Tabellen 4-8 (Korrelationsmatrize) zu entnehmen, alle signifikanten Korrelationen wurden in der Tabelle gelb markiert.

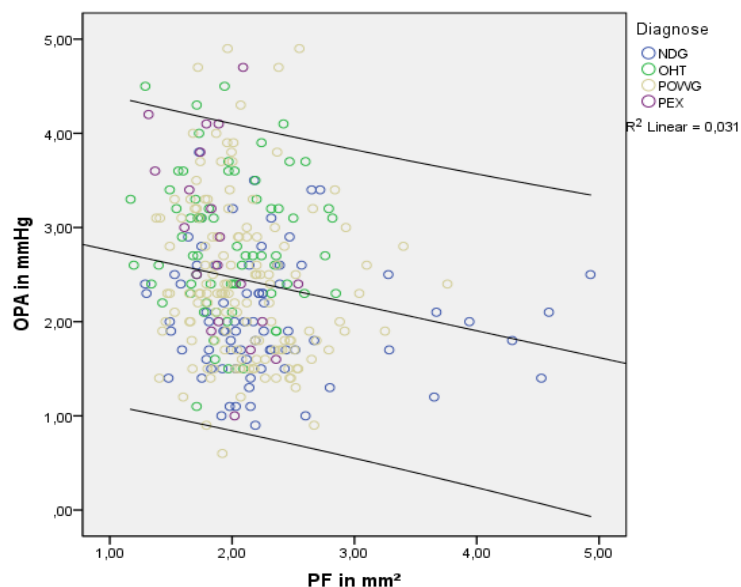
#### 4.3.1. Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation nach Pearson zwischen OPA und Papillenfläche ( $r=-0,177$ ,  $p<0,01$ ) sowie zwischen OPA und Exkavationsfläche ( $r=-0,128$ ,  $p<0,05$ ). Bei der weiteren Analyse der möglichen Testpaaren zeigte sich eine Korrelation zwischen der Exkavations- und Papillenfläche ( $r= 0,615$ ,  $p<0,01$ ), Exkavationsfläche und MD ( $r=0,226$ ,  $p<0,01$ ) und zwischen MD und HHD ( $r=-0,356$ ,  $p<0,01$ ) (Tabelle 4).

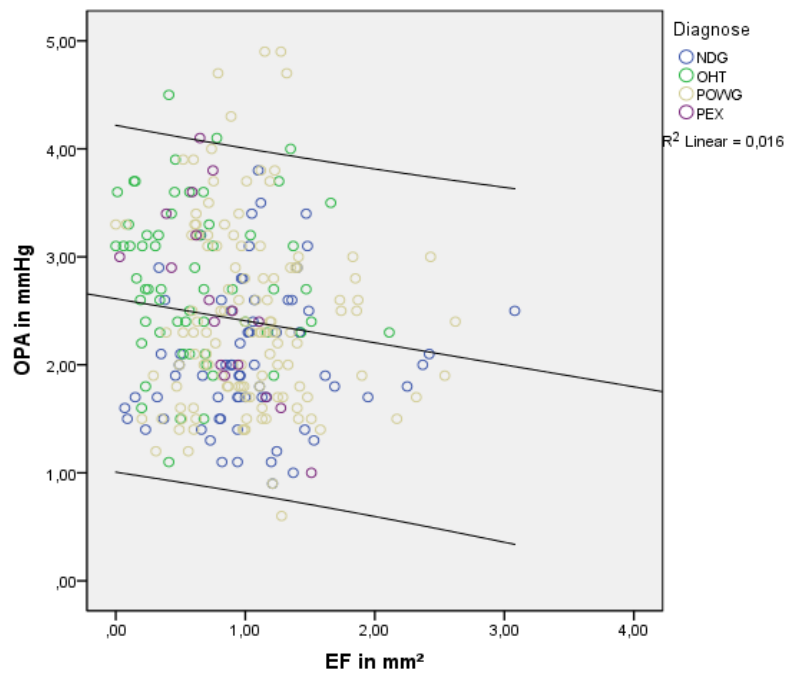
r \ p	OPA (mmHg)	PF (mm <sup>2</sup> )	EF (mm <sup>2</sup> )	MD (dB)	HHD (μm)
OPA (mmHg)		0,002	0,034	0,178	0,177
PF (mm <sup>2</sup> )	-0,177**		<0,001	0,185	0,842
EF (mm <sup>2</sup> )	-0,128 *	0,615 *		<0,001	<0,001
MD (dB)	-0,066	-0,083	0,226 **		<0,001
HHD (μm)	-0,80	-0,12	-0,251 **	-0,356 **	

**Tabelle 4:** Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude), PF (Papillenfläche), EF (Exkavationsfläche), MD (mittlere Defekttiefe) und HHD (zentrale Hornhautdicke) im Gesamtkollektiv.

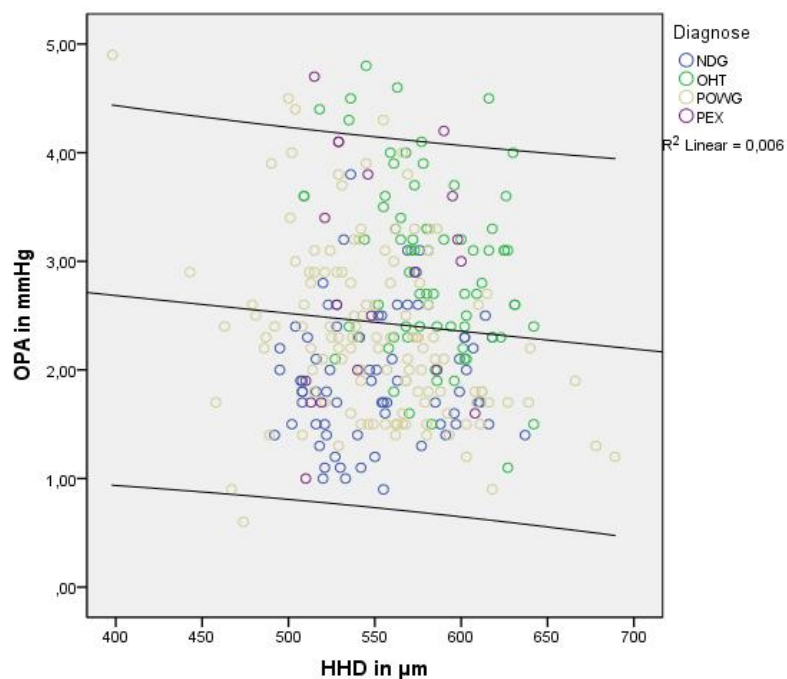
Die nachfolgenden Grafiken (Abbildungen 15-18) stellen die verschiedenen Korrelationen im Gesamtkollektiv zwischen OPA und jeweils PF, EF, MD und HHD dar. Im Vergleich dieser Korrelationen wurde die höchste Korrelation zwischen OPA und PF ( $R^2 = 0,031$ ) (Grafik 6) und die niedrigste zwischen OPA und HHD sowie OPA und MD ( $R^2 = 0,006$ ) im Gesamtkollektiv festgestellt (Grafiken 8 und 9). Bei allen vier untersuchten Parametern (PF, EF, HHD, MD) wurde eine negative Korrelation zu der OPA beobachtet.



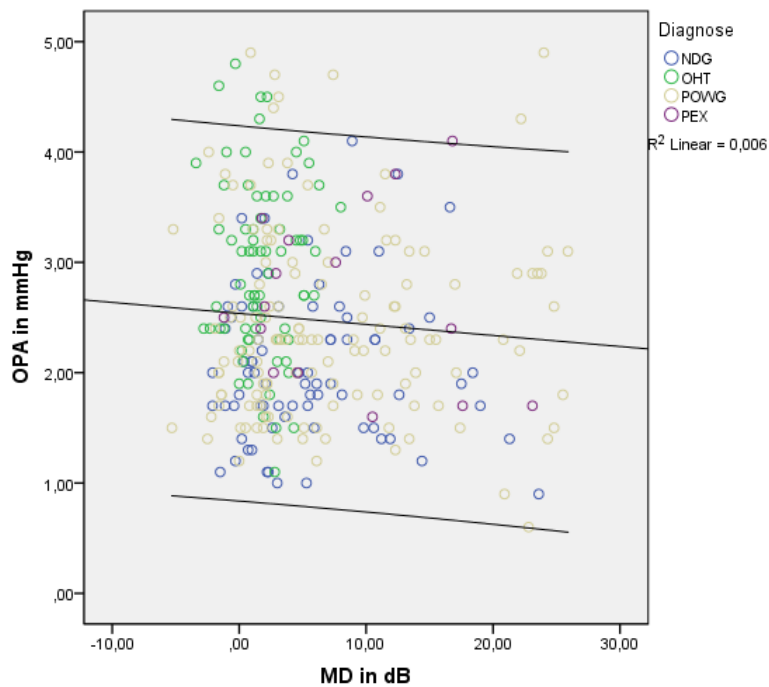
**Abb. 15:** Übersicht der gruppenbezogenen Korrelationen zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und PF (Papillenfläche) im Gesamtkollektiv (n=172)



**Abb. 16:** Übersicht der gruppenbezogenen Korrelationen zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und EF (Exkavationsfläche) im Gesamtkollektiv (n=172)



**Abb. 17:** Übersicht der gruppenbezogenen Korrelationen zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und HHD (zentrale Hornhautdicke) im Gesamtkollektiv (n=172)



**Abb. 18:** Übersicht der gruppenbezogenen Korrelationen zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und MD (mittlere Defekttiefe) im Gesamtkollektiv (n=172)

#### 4.3.2. Normaldruckglaukom

Der Test nach Pearson zeigte in der NDG-Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen Exkavations- und Papillenfläche ( $r=0,648$ ,  $p<0,01$ ), und zwischen HHD und MD ( $r=0,373$ ,  $p<0,01$ ). Es zeigte sich keine weitere Korrelation zwischen der OPA und den anderen untersuchten Parameter (Tabelle 5).

r \ p	OPA (mmHg)	PF (mm <sup>2</sup> )	EF (mm <sup>2</sup> )	MD (dB)	HHD (µm)
OPA (mmHg)		0,620	0,307	0,974	0,570
PF (mm <sup>2</sup> )	-0,57		<0,001	0,579	0,261
EF (mm <sup>2</sup> )	0,122	0,648**		0,083	0,884
MD (dB)	0,004	-0,066	0,209		0,002
HHD (µm)	0,068	0,139	0,019	-0,373**	

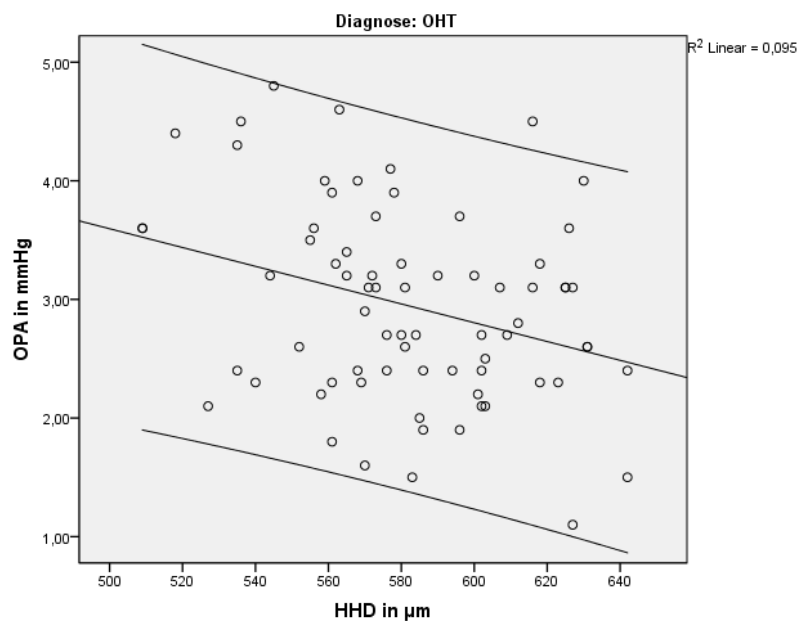
**Tabelle 5:** Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude), PF (Papillenfläche), EF (Exkavationsfläche), MD (mittlere Defekttiefe) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der NDG-Gruppe.

### 4.3.3. Okuläre Hypertension

In der Patientengruppe mit okulärer Hypertension zeigte sich eine signifikante negative Korrelation (nach Pearson) zwischen OPA und HHD ( $r=0,308$ ,  $p<0,01$ ) (Abbildung 19) sowie zwischen der Exkavations- und Papillenfläche ( $r= 0,624$ ,  $p<0,01$ ).

r \ p	OPA (mmHg)	PF (mm <sup>2</sup> )	EF (mm <sup>2</sup> )	MD (dB)	HHD (µm)
OPA (mmHg)		0,752	0,681	0,885	0,008
PF (mm <sup>2</sup> )	-0,039		<0,001	0,868	0,224
EF (mm <sup>2</sup> )	-0,054	0,624 **		0,674	0,539
MD (dB)	-0,017	0,021	0,055		0,328
HHD (µm)	-0,308 **	0,224	0,539	0,328	

**Tabelle 6:** Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude), PF (Papillenfläche), EF (Exkavationsfläche), MD (mittlere Defekttiefe) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der OHT(okuläre Hypertension)-Gruppe.



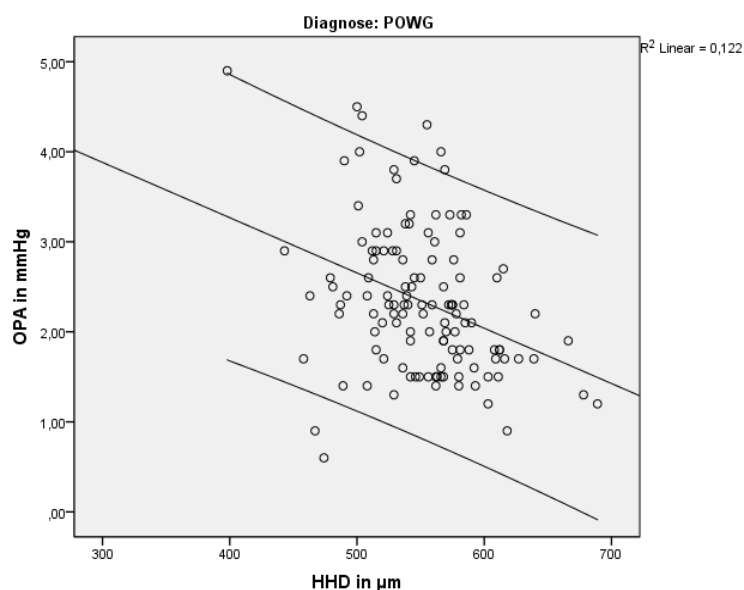
**Abb. 19:** Darstellung der inversen Korrelation zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der OHT-Gruppe (  $n=40$  )

#### 4.3.4. Primäres Offenwinkelglaukom

Der Test nach Pearson zeigte auch in dieser Gruppe eine signifikante inverse Korrelation zwischen OPA und HHD ( $r=-0,349$ ,  $p<0,01$ ) (Abb. 20). Die HHD korrelierte zusätzlich mit der EF ( $r=-0,239$ ,  $p<0,05$ ) und der MD ( $r=-0,034$ ,  $p<0,01$ ). Zwischen EF und PF wurde eine signifikante Korrelation beobachtet ( $r=0,620$ ,  $p<0,01$ ), sowie jeweils zwischen PF und MD ( $r=-0,191$ ,  $p<0,05$ ) bzw. EF und MD ( $r=-0,239$ ,  $p<0,05$ ).

r \ p	OPA (mmHg)	PF (mm <sup>2</sup> )	EF (mm <sup>2</sup> )	MD (dB)	HHD (μm)
OPA (mmHg)		0,115	0,557	0,947	<0,001
PF (mm <sup>2</sup> )	-0,136		<0,001	0,031	0,450
EF (mm <sup>2</sup> )	-0,053	0,620 **		0,110	0,014
MD (dB)	0,006	-0,191 *	0,096		0,001
HHD (μm)	-0,349 **	0,070	-0,239 *	-0,304 **	

**Tabelle 7:** Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude), PF (Papillenfläche), EF (Exkavationsfläche), MD (mittlere Defekttiefe) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der POWG-Gruppe.



**Abb. 20:** Darstellung der signifikanten inversen Korrelation zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der POWG-Gruppe (n=75)

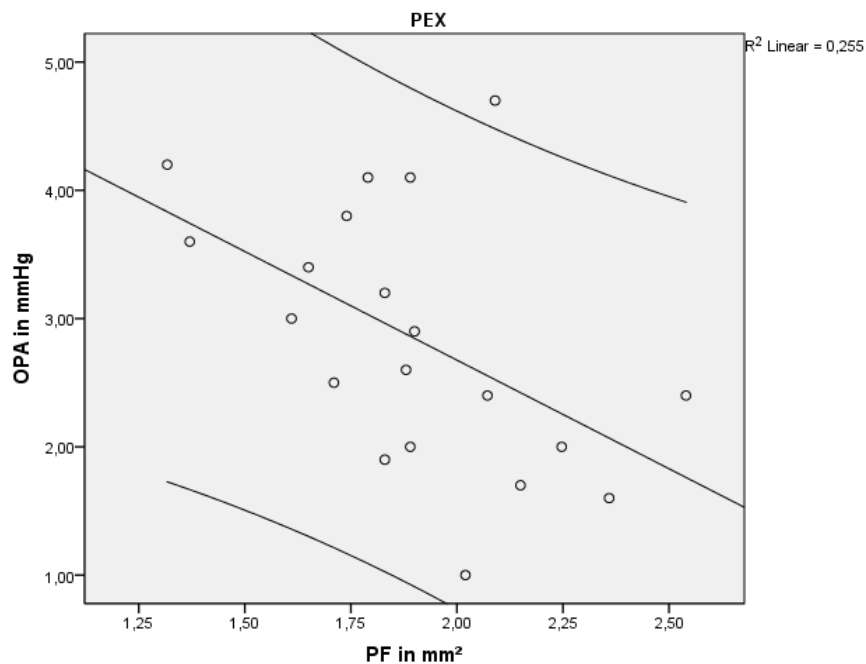


#### 4.3.5. Pseudoexfoliationglaukom

Der Test nach Pearson zeigte in der PEX-Gruppe eine signifikante inverse Korrelation zwischen OPA und PF ( $r=-0,505$ ,  $p<0,05$ ) und zwischen OPA und EF ( $r=-0,722$ ,  $p<0,01$ ) (Abbildung 21). Auch in dieser Gruppe wurde eine Korrelation zwischen PF und EF festgestellt ( $r=0,620$ ,  $p>0,01$ ).

r \ p	OPA (mmHg)	PF (mm <sup>2</sup> )	EF (mm <sup>2</sup> )	MD (dB)	HHD (µm)
OPA (mmHg)		0,023	0,001	0,725	0,640
PF (mm <sup>2</sup> )	-0,505 *		0,006	0,288	0,297
EF (mm <sup>2</sup> )	-0,722 **	0,620 **		0,201	0,231
MD (dB)	-0,096	0,283	0,338		0,317
HHD (µm)	0,115	-0,245	-0,317	-0,267	

**Tabelle 8:** Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude), PF (Papillenfläche), EF (Exkavationsfläche), MD (mittlere Defekttiefe) und HHD (zentrale Hornhautdicke) in der PEX-Gruppe.



**Abb. 21:** Darstellung der signifikanten inversen Korrelation zwischen OPA (okuläre Pulsamplitude) und PF (Papillenfläche) in der PEX-Gruppe (n=12)

#### 4.4. Einfluss der gemessenen Co-Variablen auf die OPA

##### 4.4.1. Lokale Medikamente in den Gruppen

Anamnestisch wurden die applizierten topischen Augentropfen erhoben und in einzelne Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Tabelle 9 verdeutlicht die in unserem Patientenkollektiv verwendeten Optionen für die antiglaukomatöse Tropftherapie bei den vier untersuchten Patientengruppen. Die für jede Gruppe am häufigsten applizierten antiglaukomatösen Augentropfen werden in der Tabelle hervorgehoben dargestellt. Die Häufigkeiten der unterschiedlichen applizierten Augentropfen wurden in absoluten Zahlen sowie in Relation zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untergruppe (%) angegeben.

<b>Lokale antiglaukomatöse Medikamente (Häufigkeit in %)</b>	<b>NDG</b> (n=45)	<b>POWG</b> (n=75)	<b>OHT</b> (n=40)	<b>PEX</b> (n=12)	<b>Gesamtkollektiv</b> (n=172)
Keine Medikation	28 <b>(62,2)</b>	20 (26,6)	22 (55)	5 (41,6)	75 (43,6)
Betablocker	1 (2,2)	4 (5,3)	0 (0)	1 <b>(8,3)</b>	6 (3,5)
Prostaglandinanaloga	2 (4,4)	15 <b>(20)</b>	5 (12,5)	1 (8,3)	23 (13,4)
Karboanhydrasehemmer	10 <b>(22,2)</b>	10 (13,3)	7 (17,5)	1 (8,3)	28 (16,3)
Alpha-2-Agonist	4 (8,9)	18 <b>(24)</b>	4 (10)	2 (16,7)	28 (16,3)
Betablocker mit Karboanhydrasehemmer	0 (0)	8 (10,7)	1 (2,5)	2 <b>(16,7)</b>	11 (6,4)
Betablocker mit Alpha-2-Agonist	0 (0)	0 (0)	1 <b>(2,5)</b>	0 (0)	1 (0,6)

**Tabelle 9:** Gruppenbezogene Verteilung der antiglaukomatösen Tropftherapie (NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT=okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom) angegeben in absoluten Zahlen und in Relation zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untergruppe

Bei zahlreichen Patienten waren bisher zur Senkung des Augendruck keine lokalen antiglaukomatösen Medikamente appliziert worden: in der Gruppe mit NDG bei 28 Patienten (62,2%), mit OHT bei 22 Patienten (55%), mit POWG bei 20 Patienten (26,6%) und in der PEX-Gruppe bei 5 Patienten (41,6%). Die häufigste topische Drucksenkung erfolgte für alle Gruppen mit Karboanhydrasehemmern, Prostaglandinanaloga und mit Alpha-2-Agonisten. Als Kombinationstherapien wurden Betablocker mit Karboanhydrasehemmern am häufigsten angewendet. Bei den Patienten mit POWG wurden im Vergleich zu den anderen Gruppen die Prostaglandinanaloga und Alpha-2-Agonisten am häufigsten appliziert.

#### 4.4.2. Systemische Medikamente in den Gruppen

Im Gesamtkollektiv wurden bei 71,5% der befragten Patienten keine systemische Medikamente angegeben. In der OHT-Gruppe befanden sich die meisten Patienten ohne systemische Medikation (72,5%). In Tabelle 10 werden die verschiedenen Häufigkeiten der systemisch eingenommenen Medikamente in absoluten und in Prozentzahlen (%) dargestellt.

Systemische Medikamente (Häufigkeit in %)	NDG (n=45)	POWG (n=75)	OHT (n=40)	PEX (n=12)	Gesamtkollektiv (n=172)
Keine Medikamente	28 (62,2)	39 (52)	29 <b>(72,5)</b>	7 (58,3)	123 (71,5)
Trombozytenaggressionshemmer	5 (11,1)	12 (16)	7 <b>(17,5)</b>	0 (0)	24 (13,9)
Insulin	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 <b>(8,3)</b>	4 (2,3)
Andere antidiabetische Medikation	0 (0)	5 (6,6)	0 (0)	1 <b>(8,3)</b>	6 (3,5)
Betablocker	4 (8,9)	7 <b>(9,3)</b>	1 (2,5)	0 (0)	12 (6,8)
Antidiuretikum	1 <b>(2,2)</b>	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)
Ca-Antagonisten	0 (0)	0 (0)	1 <b>(2,5)</b>	0 (0)	1 (0,6)
HMG-CoA-Reduktase	0 (0)	2 <b>(2,6)</b>	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)
Schilddrüsenmedikamente	7 (15,5)	6 (8)	2 (5)	3 <b>(25)</b>	18 (10,5)

**Tabelle 10:** Gruppenbezogene Verteilung der systemischen Medikation (NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT=okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom) angegeben in absoluten Zahlen und in Relation zur Patientenzahl der jeweiligen Untergruppe (%)

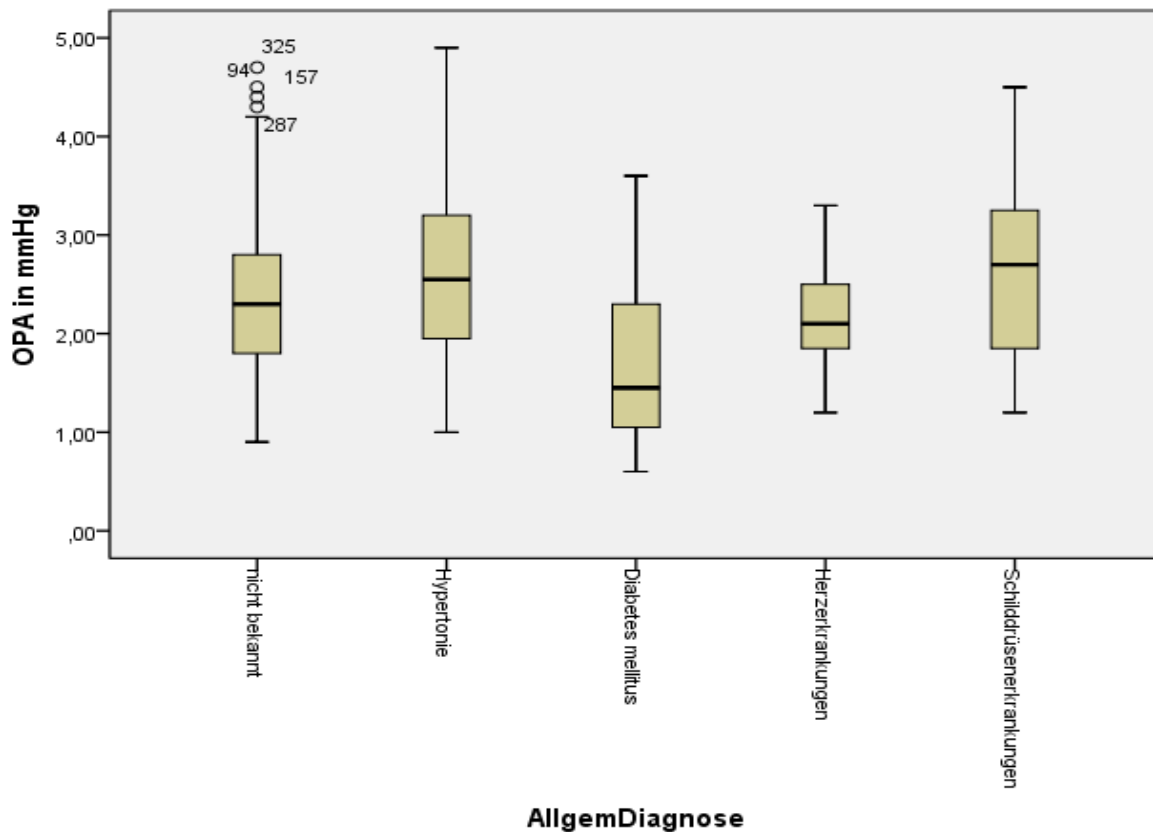
Von den anamnestisch angegeben systemischen Medikamenten zeigte sich, dass die Thrombozytenaggregationshemmer und die antihypertensiven Medikamente in allen Subgruppen am häufigsten angegeben wurden. Es wurde beobachtet, dass die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern sowie Schilddrüsen-Medikamente einen wichtigen Einfluss auf die gemessene OPA bei Patienten mit NDG und mit OHT hatte. Eine Übersicht der Signifikanzniveaus nach Mann-Whitney zwischen Patienten ohne und mit den häufigsten systemischen Medikamenten für das Patientenkollektiv (n=172) bezüglich der OPA stellt die Tabelle 11 dar. In der OHT- und NDG-Gruppe wurden in den gleichen zwei Kombinationspaaren (keine Medikamente-Thrombozytenaggregationshemmer und keine Medikamente-Schilddrüsenmedikamente) signifikante Unterschiede der gemessenen OPA-Werte beobachtet. Bei den Patienten mit PEX hatten die angegebenen systemischen Medikamente keine Einwirkung auf die OPA.

Signifikanzniveau	NDG (n=45)	OHT (n=40)	POWG (n=75)	PEX (n=12)
Keine Medikamente vs. Thrombozytenaggregationshemmer	0,029	0,025	0,125	keine vertreten
Keine Medikamente vs. Insulin	keine vertreten	keine vertreten	0,001	0,250
Keine Medikamente vs. B-Blocker	0,148	0,566	0,004	keine vertreten
Keine Medikamente vs. Schilddrüsenmedikamente	0,011	0,007	0,039	0,582

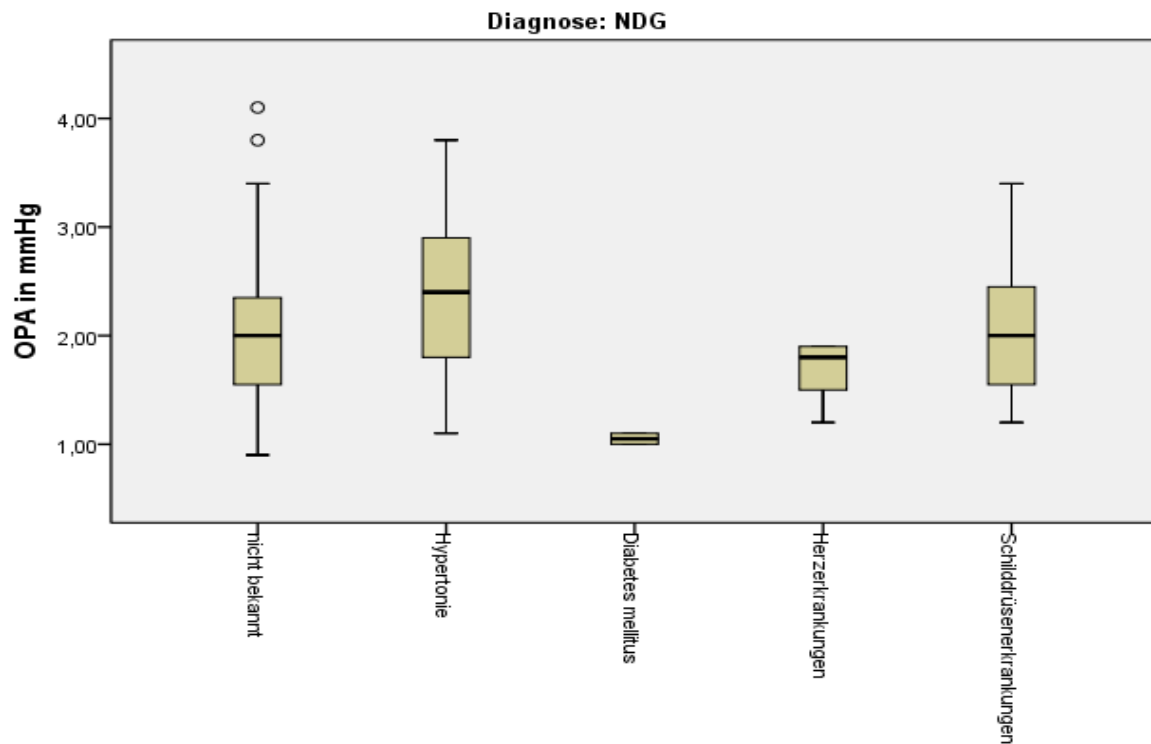
**Tabelle 11:** Darstellung des Einflusses der systemischen Medikamente auf die OPA. Die signifikanten Unterschiede der OPA-Werte in den verschiedenen Kombinationspaaren sind gelb markiert. (OPA=okuläre Pulsamplitude, NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT= okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)

#### 4.4.3. Systemische Erkrankungen in den Gruppen

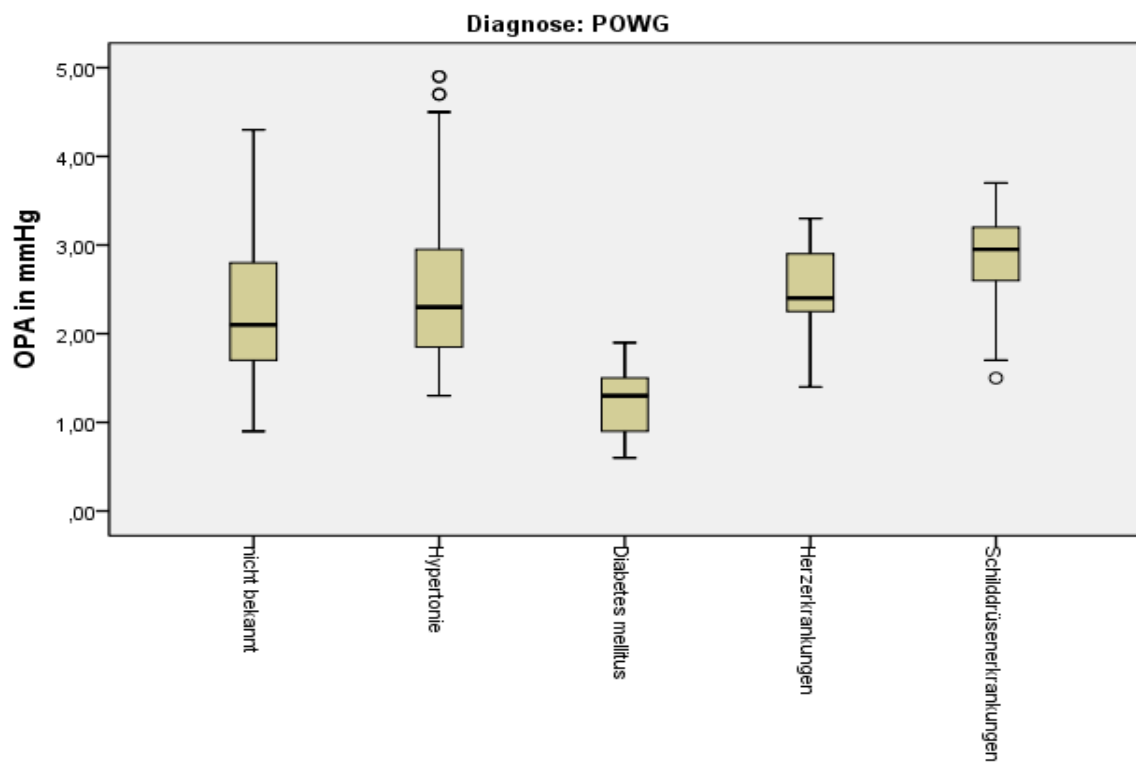
Bei den Allgemeinerkrankungen war die arterielle Hypertonie bei allen Subgruppen die häufigste systemische Erkrankung. Im Gesamtkollektiv wurden die niedrigsten OPA-Werte in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus und die höchsten bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen gemessen (Abb. 22). In der NDG-Gruppe war Diabetes mellitus im Vergleich zu anderen systemischen Erkrankungen am seltensten vertreten. Die gemessenen OPA-Werte für diese Untergruppe sowie für die POWG-Gruppe unterschieden sich signifikant zwischen Gesunden und Patienten mit Diabetes mellitus (NDG:  $p>0,05$ ; POWG:  $p<0,01$ ) (Abbildungen 23 und 24).



**Abb. 22:** Verteilung der OPA (mmHg) für Patienten ohne bzw. mit den wichtigsten Allgemeinerkrankungen im Gesamtkollektiv (n=172)

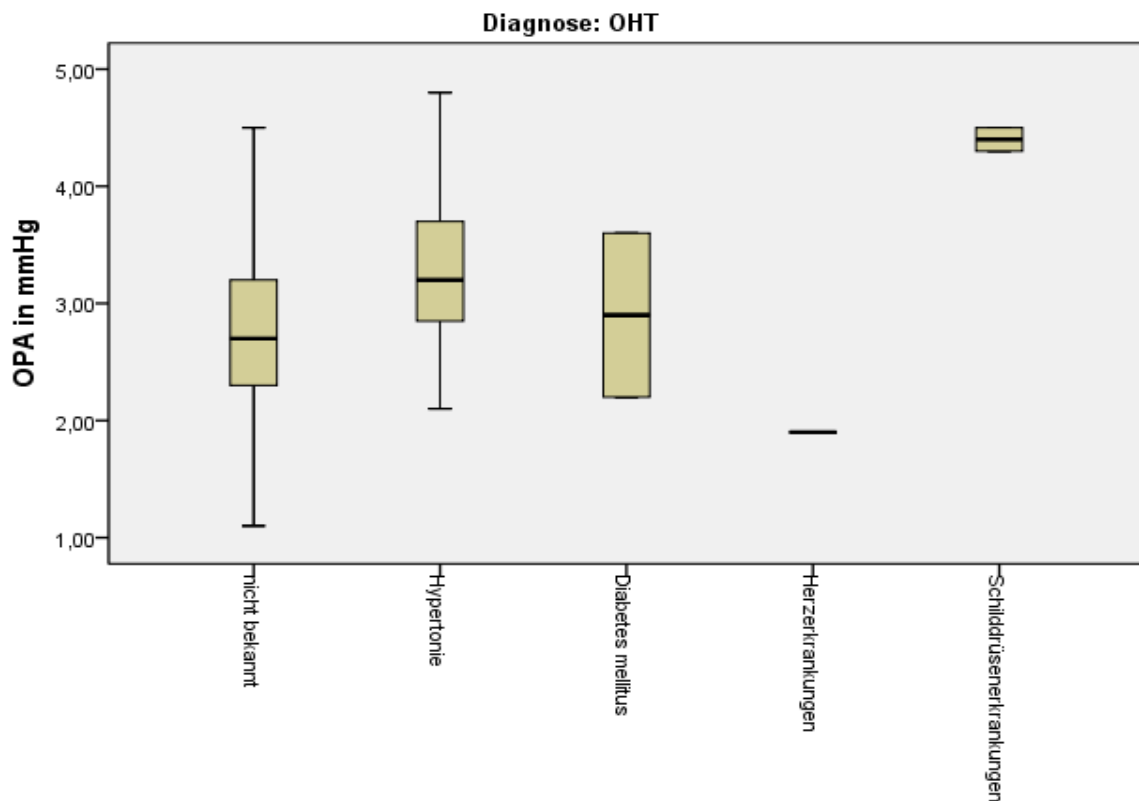


**Abb. 23:** Verteilung der OPA (mmHg) für Patienten ohne bzw. mit den wichtigsten Allgemeinerkrankungen in der NDG-Gruppe (n=45)



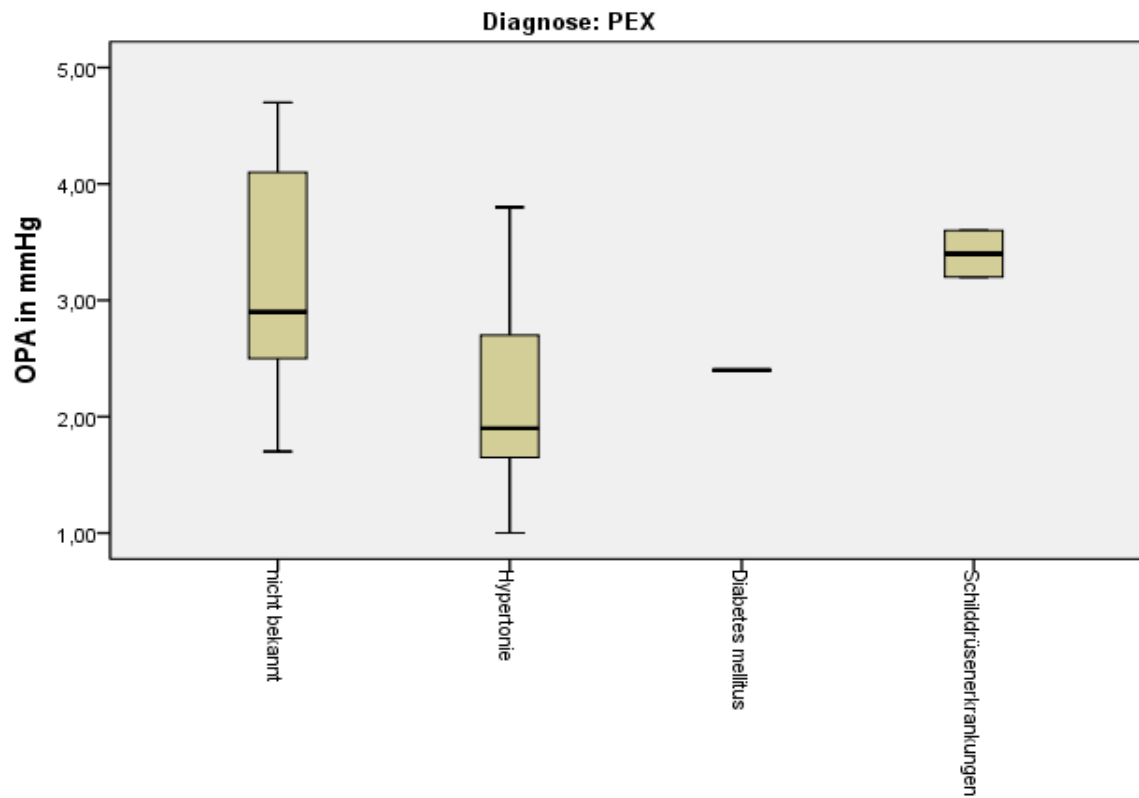
**Abb. 24:** Verteilung der OPA (mmHg) für Patienten ohne bzw. mit den wichtigsten Allgemeinerkrankungen in der POWG-Gruppe (n=75)

In der OHT-Gruppe zeigte sich der statistisch signifikanteste Unterschied der gemessenen OPA zwischen Gesunden und Patienten mit Hypertonie ( $p < 0,01$ ) (Abb. 25). In der PEX-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede der OPA zwischen den Vergleichspaare beobachtet. Die niedrigsten OPA-Werte wurden in der Gruppe mit arterieller Hypertonie gemessen. Eine Herzerkrankung wurde von Patienten dieser Gruppe nicht angegeben (Abb. 26). Die Signifikanzniveau nach Mann-Whitney für einen Vergleich der OPA-Werte zwischen Patienten mit und ohne Allgemeinerkrankungen beschreibt Tabelle 12.



**Abb. 25:** Verteilung der OPA (mmHg) für Patienten ohne bzw. mit den wichtigsten Allgemeinerkrankungen in der OHT-Gruppe (n=40)





**Abb. 26:** Verteilung der OPA (mmHg) für Patienten ohne bzw. mit den wichtigsten Allgemeinerkrankungen in der PEX-Gruppe (n=12)

Signifikanzniveau	NDG	OHT	POWG	PEX
<b>Gesunde</b>  <b>vs.</b>  <b>arterielle Hypertonie</b>	0,06	0,003	0,98	0,8
<b>Gesunde</b>  <b>vs.</b>  <b>Diabetes Mellitus</b>	0,031	0,868	0,002	0,238
<b>Gesunde</b>  <b>vs.</b>  <b>Herzerkrankungen</b>	0,173	0,068	0,148	keine vertreten
<b>Gesunde</b>  <b>vs.</b>  <b>Schilddrüsenerkrankungen</b>	0,943	0,008	0,039	0,582

**Tabelle 12:** Vergleich der OPA zwischen Patienten mit und ohne Allgemeinerkrankungen aufgeschlüsselt nach Patientengruppen. Die Tabelle zeigt das Signifikanzniveau für unabhängige Stichproben nach Mann-Whitney (OPA=okuläre Pulsamplitude, NDG= Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT= okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom). Die signifikanten Unterschiede sind gelb markiert.

#### 4.4.4. Blutdruck bei verschiedenen Glaukomformen

Bei der Analyse der mittleren Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) zeigte sich kein signifikanter Unterschied des systolischen Blutdrucks zwischen den einzelnen Teilgruppen. Die Verteilung der MW, STD, Median-Werte sowie Minima und Maxima des gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrucks für jede untersuchte Gruppe wird in der Tabelle 13 dargestellt. Der niedrigste diastolische Blutdruckwert wurde bei Patienten in der NDG-Gruppe gemessen (55 mmHg), der höchste systolische Blutdruckwert in der POWG-Gruppe (200 mmHg). Bei dem durchgeführten Mann-Whitney Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen diastolischen Blutdruckwerte zwischen der NDG- und OHT-Gruppe ( $p=0,005$ ).

Blutdruck (mmHg)	RR Systolisch		RR Diastolisch	
	MW $\pm$ STD	Min-Max	MW $\pm$ STD	Min-Max
	Median		Median	
NDG	133,6 $\pm$ 18,3 130,0	95-180	77,7 $\pm$ 7,5 80,0	55-90
POWG	137,2 $\pm$ 22 130,0	90-200	80,2 $\pm$ 8,9 80,0	60-100
OHT	135,6 $\pm$ 20 138,5	110-180	84,8 $\pm$ 12,9 80,0	70-130
PEX	135,1 $\pm$ 21,8 130,0	110-170	78,7 $\pm$ 7,3 80,0	70-90

**Tabelle 13:** Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Minimum und Maximum des gemessenen Blutdruckes (mmHg) bei den untersuchten Subgruppen (NDG=Normaldruckglaukom, POWG= primäres Offenwinkelglaukom, OHT=okuläre Hypertension, PEX= Pseudoexfoliationsglaukom)

## 5. Diskussion

Die Definition der Glaukomerkrankungen wurde 2004 von der Association of International Glaucoma Societies (AIGS) als „progressive structural optic nerve damage“ formuliert. Diese Definition beinhaltet demnach weder den Augeninnendruck noch funktionelle Veränderungen durch diese Erkrankung. Grundlage für diese Definition ist vielmehr die Progression nach strukturellen Veränderungen des Sehnervenkopfes, d.h. morphologische Kriterien. Mit dieser Klassifizierung wird der Tatsache Rechnung getragen, dass die genaue Pathogenese des Untergangs der retinalen Ganglienzellen bis heute noch nicht bekannt ist. Während früher eine mechanische Kompression durch erhöhten IOD als alleinige Ursache angesehen wurde, spielen heute vaskuläre und autoimmune Komponenten zumindest als Kofaktoren eine wichtige Rolle. Zwei Modelle mit unterschiedlichen Ansatzpunkten werden jedoch im Allgemeinen favorisiert.

Die mechanische Hypothese postuliert, dass neben den indirekten Effekten des IOD wie zum Beispiel der Kompression kleiner Gefäße, der druckinduzierten Freisetzung von Zytokinen, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Stickstoffmonoxid, Glutamat und anderen, das Hauptaugenmerk auf dem gestörten axonalen Transport liegt (Nickells, 1996; Osborne, 1999; Quigley, 2000). Für die vaskuläre Hypothese, die von einem dysregulierten Blutfluss im Bereich des N. opticus bei Glaukompatienten ausgeht, lassen sich zahlreiche Hinweise finden (Flammer, 2002). So bestehen Korrelationen zwischen Schädigung der retinalen Ganglienzellen und vaskulären Risikofaktoren, wie niedriger Blutdruck, erniedrigter Perfusionsdruck, vasospastischer Komponente und Erhöhung des Gefäß-widerstandes. Es wird vermutet, dass diese Dysregulation zu einer chronischen Ischämie führt. Aus diesem Grund ist es notwendig, standardisierte Verfahren zu entwickeln, die die Beurteilung des aktuellen Augeninnendrucks und die Durchblutung des Sehnervenkopfes erlauben.

Zwar belegten große Glaukomstudien eindeutig, dass eine drucksenkende Therapie die Progression der Optikusneuropathie verlangsamen kann, aber es gibt auch zahlreiche Hinweise auf die Beteiligung von systemischen Faktoren, die ein Fortschreiten der glaukomatösen Optikusneuropathie begünstigen, obwohl der Augeninnendruck ausreichend reguliert ist. Zahlreiche Allgemeinerkrankungen, wie arterielle Hypertonie oder Hypotonie, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen können zu Mikroangiopathien führen, auch im Bereich des N. opticus. Die Störungen der dadurch bedingten okulären Hämodynamik und damit verbundenen

reduzierten okulären Perfusion können zur Progression bei Glaukomerkrankungen führen. Zusätzlich wurde schon nachgewiesen, dass die Durchblutung des Auges einen bedeutenden Anteil an der Bildung des Augeninnendrucks hat. Hinzu kommt, dass der Augeninnendruck einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Deshalb ist das Berücksichtigen der Tagesdruckschwankungen in der Glaukomdiagnostik von essenzieller Bedeutung (Göbel, 2011).

Zusätzlich werden am Sehnerv von Glaukompatienten Unregelmäßigkeiten im Sinne einer gestörten Autoregulation gegenüber Flickerlicht, Augeninnendruck, Lageveränderungen und CO<sub>2</sub>-Einfluss nachgewiesen. Zu den Faktoren, die die Durchblutung am Sehnervenkopf beeinflussen, gehören der Perfusionsdruck, systemische Vasospasmen und die Rigidität der Lamina cribrosa. Die Perfusion im Bereich der Lamina cribrosa und des neuroretinalen Randsaums vermindert sich mit steigendem Glaukomschaden (Harju, 2001). Darüber hinaus zeigten NDG-Glaukome eine signifikante Verminderung des Blutflusses sowohl in der Retina als auch im Randsaum (Michalk, 2004). Abgesehen von Abweichungen in der Papillenblässe und der Häufigkeitsverteilung der Papillengröße beim PEX-Glaukom, bei dem eher kleine Papillen überwiegen, scheint es keine weiteren papillenspezifischen Unterschiede zwischen Augen mit PEX-Glaukom und POWG zu geben (Jonas, 1997). Die Resultate sind kritisch zu bewerten, da die Hämodynamik mit unterschiedlichen Messverfahren gemessen wurden.

Zur Messung bzw. Abschätzung der okulären Durchblutungssituation werden zahlreiche, unterschiedliche Methoden angewendet. Die Fluoreszenzangiographie ist ein geeignetes Verfahren, die Gefäßmorphologie und Topologie zu untersuchen. Eine Quantifizierung des Blutflusses ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich (Vilser, 1981). Die Messung des okulären Blutflusses mit der Methode nach Langham (Langham ocular blood flowmetry, LOBF) basiert auf der Auswertung der pulssynchronen Schwankungen des intraokularen Drucks (Langham, 1978). Aus der Amplitude zwischen den systolischen und diastolischen intraokularen Druckwerten wird über einen mathematischen Algorithmus ein Schätzwert für den okulären Blutfluss errechnet. Eine mittlerweile etablierte Methode mit vergleichbaren Messwerten ist die Messung der okulären Pulsamplitude mit dem dynamischen Konturtonometer.

In der vorliegenden prospektiven, klinischen Studie wurden folgende Fragen überprüft:

1. Besteht eine Beziehung zwischen der OPA und den verschiedenen untersuchten Glaukomformen (NDG, POWG, PEX) sowie der okulären Hypertension?
2. Besteht eine Korrelation zwischen der OPA und den verschiedenen Parametern der Papillenkonfiguration bei den untersuchten Glaukomformen?
3. Haben systemische Erkrankungen oder die topische und systemische antiglaukomatöse Therapie einen Einfluss auf die OPA?

#### **5.1. Besteht eine Beziehung zwischen der OPA und den verschiedenen untersuchten Glaukomformen (NDG, POWG, PEX) sowie der okulären Hypertension?**

In unserer Studie wurde gezeigt, dass die OPA-Werte sich in den untersuchten Subgruppen signifikant voneinander unterschieden. Insbesondere zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen OPA-Werte zwischen der POWG- und OHT-Gruppe sowie POWG- und NDG-Gruppe. Dabei haben wir festgestellt, dass die OPA bei Patienten mit NDG im Durchschnitt niedriger gemessen wurde als bei Patienten mit PEX und OHT. In zahlreichen Studien wurden diese Ergebnisse bestätigt (Stalimans, 2008; Romppainen, 2007) und vergleichbare Ergebnisse, eine erhöhte OPA bei OHT, konnte auch mit der Methode nach Langham gemessen werden (Langham, 1991). Auch bei der Studie von Trew wurde bei okulärer Hypertension eine erhöhte OPA festgestellt. Diese Ergebnisse wurden so interpretiert, dass erhöhte OPA-Werte auf eine erhöhte okuläre Perfusion schließen lassen (Trew, 1991). Eine Erklärung für diese Unterschiede bei den verschiedenen Glaukomformen wurde als Adaption- bzw. Schutzmechanismus interpretiert, um hypoperfusionsbedingte Schäden an den Axonen des N. opticus zu vermeiden (Mittag, 1994).

Kerr et al. berichten über einen niedrigeren choroidalen Blutfluss bei Patienten mit POWG im Vergleich zu Patienten mit OHT (Kerr, 1998). Bei Patienten mit NDG wurden mittels Color Doppler deutlich reduzierte systolische und diastolische Druckwerte der A. ophthalmica im Vergleich zur Patientengruppe mit OHT gemessen (Yamazaki, 1997). Die gesteigerte OPA bei Patienten mit OHT könnte ein prognostisch günstiger Faktor darstellen, die das Fortschreiten einer glaukomatösen

Optikusneuropathie verzögern könnte. Die Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen könnte sein, dass eine erhöhte OPA möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Perfusion des Sehnervenkopfes haben kann (Schmidt, 1998).

Eine Erklärung warum bei Patienten mit PEX ebenfalls eine erhöhte OPA im Vergleich zum NDG und POWG gemessen wurde, ist noch nicht ausreichend verfügbar. Bei dieser Glaukomform handelt es sich um eine systemische Ablagerung des charakteristischen PEX-Materials, das in der Haut, in Gefäßwänden und in zahlreichen Organsystemen nachgewiesen worden sind (Schlötzer-Schrehardt, 1997 und 2000). Eindeutige Assoziationen vom PEX-Syndrom mit zerebrovaskulären und kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. transiente ischämische Attacken, einer verminderten Perfusion in den Nagelfalzkapillaren, Myokardinfarkt und Schlaganfall sind beschrieben worden (Mitchell, 1997; Schumacher, 2001).

In diesem Zusammenhang wurde in anderen Studien bei PEX-Patienten eine charakteristische Vaskulopathie der Iris mit Hypoperfusion und Schrankendefekten, eine Reduktion des pulsatilen okulären Blutflusses und signifikant verminderte Fließgeschwindigkeiten in der A. centralis retinae, in der A. ophthalmica und in den kurzen hinteren Ziliararterien nachgewiesen (Yüksel, 2001; Harju, 2001). Morphologisches Korrelat dieser pathophysiologischen Befunde sind perivaskuläre Akkumulationen von PEX-Material und elastotische Gefäßwandveränderungen (Netland, 1995). Dies führt zu Veränderungen in der Elastizität des Stützgewebes und könnte die Toleranz des Sehnervs gegenüber mechanischer und ischämischer Schädigung herabsetzen und so zur rapiden Papillenschädigung beitragen. Sibour et al. konnten nachweisen, dass eine Reduktion des pulsatilen okulären Blutflusses bei Patienten mit PEX besteht (Sibour, 1997). Dieser Zusammenhang würde eher eine niedrige OPA bei PEX-Patienten erwarten lassen. Inwieweit diese pathophysiologische Konzepte einen Einfluss auf die OPA bei PEX-Patienten haben, sowie die Frage nach Spezifität und Sensitivität der OPA zur Differenzierung der Glaukomgruppen lässt sich auch in unserer Studie nicht eindeutig beantworten. Hier könnten Langzeitstudien Aufschluss geben, vor allem bei Patienten mit OHT in der Phase, in der eine Konversion zum POWG stattfindet.

## **5.2. Besteht eine Korrelation zwischen der OPA und den verschiedenen Parametern (PF, EF, HHD, MD) bei den untersuchten Glaukomformen?**

### **5.2.1. Papillenfläche und OPA**

Die mittlerweile umfangreichen epidemiologischen und klinischen Daten haben gezeigt, dass die okuläre Durchblutung eine wichtige Rolle für die Funktion des Sehnerven spielt und dass eine eingeschränkte Durchblutung ein bedeutender Faktor bei der Progression des Glaukoms zu sein scheint. In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass im Gesamtkollektiv eine signifikante inverse Korrelation zwischen OPA und der PF besteht. Zwischen allen untersuchten Untergruppen wurde die höchste Korrelation der OPA mit der PF bei den Patienten mit PEX festgestellt. Demnach scheint insbesondere in dieser Teilgruppe eine kleine Papillenfläche mit einer höheren OPA assoziiert zu sein. Insull et al. (2010) konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang der Papillenfläche mit der OPA feststellen. In anderen Studien wurde über den Zusammenhang zwischen Größe der Papillenfläche und den unterschiedlichen Glaukomformen berichtet. In der Mountains Eye Study wurde festgestellt, dass bei Glaukompatienten die Papillenfläche größer war als im Normalkollektiv (Healey, 1999). Jonas zeigte in einer Studie, dass eine größere Papillenfläche häufiger bei Patienten mit NDG vorliegt (Jonas, 1992). Dies konnte von Tuulonen bestätigt werden. Weiter wurde in dieser Studie festgestellt, dass Patienten mit PEX-Glaukom häufig mit einer kleineren Papillenfläche assoziiert waren (Tuulonen, 1992).

### **5.2.2. Exkavationsfläche und OPA**

Die Beurteilung der glaukomatösen Papillenveränderung beruht auf dem Verhältnis zwischen neuroretinalem Randsaum und der Papillenexkavation (Cup/Disc-Ratio, CDR). Bei unseren Patienten wurde eine inverse Korrelation zwischen OPA und EF im gesamten Patientenkollektiv beobachtet. In der Gruppe der Patienten mit PEX zeigte sich eine höhere OPA bei kleiner EF. Bei der Messung der retrobulbären Blutflussparameter im Vergleich zu glaukomatösen Papillenveränderungen gibt es keine einheitlichen Aussagen. Einige Studien beschreiben eine veränderte



retrobulbäre Blutflussgeschwindigkeit bei Patienten mit Offenwinkelglaukom (Nicollela, 1996; Butt, 1997). Resch et al (2011) zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen glaukomatöser Papillenveränderung und dem retinalen Blutfluss, gemessen mit dem Laser Doppler Flowmeter. Darüber hinaus wurde auch in anderen Arbeiten darauf hingewiesen, dass vaskulären Faktoren eine wichtige Rolle zukommen könnte. So wurde beobachtet, dass beispielsweise bei Patienten mit okulärer Hypertension und bei größerer Cup/Disk-Ratio eine geringere Durchblutung am neuroretinalen Randsaum vorliegt und dass die Durchblutung bereits vor dem Eintreten eines Gesichtsfeldverlusts beeinträchtigt ist.

Bei der glaukomatösen Optikusneuropathie finden wir eine veränderte Durchblutungssituation am Sehnervenkopf, an der Retina und der Choroidea. Es ist jedoch unklar, welche Rolle diese Veränderung in der Entwicklung der Glaukomerkrankungen spielen. Erklärungsansätze der Pathogenese lassen sich, wie schon erwähnt, in vaskuläre und mechanische Theorien unterscheiden (Eid, 1997; Xu, 1998). Umstritten bleibt, ob vaskuläre Schäden primär entstehen, oder ob es nach mechanischer Schädigung zu einer sekundären Verringerung der Durchblutung kommt. Dies führt zu dem Phänomen, dass die heterogene Gruppe von Glaukomerkrankungen multifaktoriellen Einflüssen unterliegt und eine Klassifizierung und eine Progression durch eine einmalige Messung der chorioidalen Durchblutung nicht bestimmt werden kann. Diese Theorien könnten erklären, warum die OPA einmal gemessen keine eindeutigen Aussagen über die Prognose des Glaukoms zulässt.

### **5.2.3. Hornhautdicke und OPA**

Die Auswirkung der Hornhautdicke auf die Applanationstonometrie wurde in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert. In vielen Studien wird postuliert, dass eine dünnere Hornhaut ein eigenständiger Risikofaktor bei Glaukompatienten darstellt (Böhm, 2005 und 2011). Obwohl die Frage noch offen ist, wie die IOD-Werte genau zu korrigieren sind, so bleibt doch unbestritten, dass die individuelle Hornhautdicke bei den Glaukompatienten bestimmt werden sollte, um diesen Risikofaktor besser einschätzen zu können. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass bei der Applanationstonometrie nach Goldmann die Messwerte mit der Hornhautdicke

korrelieren. Dicke Hornhäute führen zu einer falsch hohen Messung des Augeninnendruckes und dünne zu einer falsch niedrigen.

Ob es sich bei der Hornhautdicke als Risikofaktor für das Glaukom um einen reinen Messfehler oder einen Ausdruck biomechanischer Besonderheiten der Glaukomaugen handelt, ist nicht mit Sicherheit geklärt. Da das Applanationstonometer von Goldmann und Schmidt auf die zentrale mittlere Hornhautdicke einer Normalpopulation kalibriert wurde, sollte ein Untersucher als Ausgangspunkt der pachymetrischen Korrekturen zuerst für seine Methodik den Mittelwert der Hornhautdicke bestimmen (Eicken, 2005).

Eine inverse Korrelation zwischen OPA und zentraler HHD wurde bei unseren Patienten in der OHT- sowie POWG-Gruppe festgestellt. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen HHD zwischen POWG- und jeweils OHT-, NDG, und PEX-Teilgruppe. Die HHD wurde am höchsten in der OHT-Gruppe gemessen. Unsere Ergebnisse wurden auch in der Studie von Dave bestätigt. In dieser Studie zeigte sich, dass die zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit OHT signifikant größer und bei Patienten mit NDG signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe war. Die Autoren weisen erneut auf die Bedeutung der Hornhautpachymetrie bei der Definition eines individuellen Zieldruckes bei Glaukompatienten, neben der Tensionsanalyse und der Gesichtsfeldveränderung, hin (Dave 2006). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fand Weizer eine signifikante positive Korrelation der OPA mit HHD. Je höher die zentrale Hornhautdicke bei den untersuchten Glaukompatienten war, desto größer waren die gemessenen OPA-Werte. Dies zeigte erneut einen deutlichen Einfluss der HHD auf den mit DCT gemessenen Intraokulardruck (Weizer, 2007).

#### **5.2.4. Mittlere Defekttiefe und OPA**

Die Glaukomdiagnostik beinhaltet außer der Messung des Augeninnendruckes und der Beurteilung der Papillenkonfiguration grundsätzlich auch auf Defekten in der Gesichtsfelduntersuchung. In unserer Studie wurden signifikante Unterschiede der gemessenen MD-Werte zwischen der POWG-Gruppe und jeweils der OHT-, NDG- und PEX-Gruppe beobachtet. In jeder Teilgruppe wurde keine Korrelation der MD und OPA festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits in einer Studie von Punjabi (2006) beschrieben. Auch sie konnten keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen mittlerer Defekttiefe und okulärer Pulsamplitude nachweisen.

### **5.3. Haben systemische Erkrankungen einen Einfluss auf die OPA?**

Evidenzbasierte Risikofaktoren für eine Glaukomprogression sind neben dem Augeninnendruck das Alter, männliches Geschlecht, Myopie, familiäre Belastung, der diastolische Perfusionsdruck, Migräne, eine arterielle Hyper- und Hypotension und ein Diabetes mellitus. In der Arbeitsgruppe Schulzer konnten bereits 1990 der Einfluss von systemischen Faktoren (ischämische EKG-Veränderungen, pathologische Blutfette, erhöhtes Fibrinogen) bei Glaukompatienten nachgewiesen werden (Schulzer, 1990). Bei den Allgemeinerkrankungen war in unserer Studie die arterielle Hypertonie bei allen Subgruppen die häufigste systemische Erkrankung. Es konnten bei den Patienten mit PEX-Glaukom die meisten Allgemeinerkrankungen anamnestisch erhoben werden. Dies könnte allerdings an dem geringen Patientenkollektiv liegen.

#### **5.3.1. Arterielle Hypertonie**

In der norditalienischen Eгна Neumarkt-Studie (Bonomi, 2000) zeigte sich, dass es bei einem diastolischen Blutdruck von etwa 70 mmHg zu einer dramatischen Zunahme der Glaukomerkrankungen kommen kann. Ein diastolischer Blutdruck von weniger als 60 mmHg beschleunigt die Progression um den Faktor 2 und ein diastolischer Blutdruck von weniger als 50 mmHg sogar um den Faktor 6 (Tielsch, 1995). In unserer Studie wurde der niedrigste diastolische Blutdruckwert bei Patienten in der NDG-Gruppe gemessen, der höchste systolische Blutdruckwert in der POWG-Gruppe.

Unter Berücksichtigung der vaskulären Theorie ist der Perfusionsdruck im Bereich der Papille von entscheidender Bedeutung. Daraus folgt, dass dem arteriellen Systemblutdruck eine mögliche pathogenetische Bedeutung in der Entstehung des Sehnervenschadens beim NDG eingeräumt werden muss. Drance konnte keine unterschiedliche Inzidenzrate der systemischen-arteriellen Hypertension zwischen Patienten mit NDG, OHT und Normalkollektiv nachweisen (Drance, 1972). Zahlreiche Studien berichten über einen veränderten okulären Blutfluss bei arterieller Hypertonie (Tielsch, 1995; Bonomi, 2000; Zeitze, 2006; Satilmis 2007). Leighton (1972) wies jedoch auf erhöhte Systemblutdrucke bei Patienten mit POWG hin. Wichtiger als die Frage einer arteriellen Hypertension scheint der Umstand einer arteriellen Hypotension als perfusionsmindernder Faktor im Hinblick auf die Papillenzirkulation zu

sein. Auch hier finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während Leighton bei Patienten mit NDG nahezu gleiche systolische und diastolische Systemblutdrucke im Vergleich zur Normalbevölkerung fand, weisen Levene (1997) und Grant (1982) auf deutlich erniedrigte arterielle Blutdruckwerte bei diesen Patienten hin. Nach Flammer (1994) und Demailly (1984) sind jedoch weniger die in Ruhe absolut gemessenen Blutdrücke von Bedeutung. In Untersuchungen konnte Flammer eine ausgeprägte Neigung zur orthostatischen Dysregulation bei Patienten mit NDG nachweisen, ohne dass in Ruhe der Systemblutdruck Unterschiede zum vergleichbaren Gruppen aufwies. Dieser Zusammenhang wurde in unserer Studie nicht untersucht.

Yang et al haben keinen Zusammenhang zwischen systemischem arteriellen Blutdruck und pulsatilem okulären Blutfluss gefunden (Yang, 1997). Vergleichbare Ergebnisse fanden wir im gesamten Patientenkollektiv, es wurde keine Abhängigkeit zwischen dem aktuell gemessenen Blutdruck und der OPA festgestellt. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied der OPA zwischen Gesunden und Patienten mit arterieller Hypertonie. Ein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen diastolischen Blutdruckwerte wurde zwischen der NDG- und OHT-Gruppe beobachtet.

Loebl und Schwarzt fanden eine signifikante Korrelation von lokalisierten Gebieten der Papille mit gestörter Zirkulation und systolischem Blutdruck und Alter bei Patienten mit OHT (Loebl, 1977). Ein weiterer Einfluss auf die Progression der Axon-Schädigung im Bereich des Sehnervenkopfes spielt die Autoregulation. Durch diesen Mechanismus wird eine vom arteriellen Perfusionsdruck unabhängige Durchblutung der Papille gewährleistet. Bei fallendem Perfusionsdruck müsste der Tonus in den Widerstandsgefäßen regulativ nachgeben. Diese lokale Autoregulation ist ein dynamischer Prozess. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Autoregulation bei Glaukompatienten gestört ist und ein weiterer Risikofaktor für die Progression darstellt (Grunwald, 1984; Fuchsjäger-Mayrl, 2004; Galambos, 2006). Auswirkungen auf eine gestörte Autoregulation können vaskuläre Prozesse haben, unter anderem die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder vaskuläre Dysregulationen, wie z.B. beim Raynaud-Syndrom oder bei der Migräne. Inwieweit eine veränderte Autoregulation die OPA beeinflusst, kann derzeit noch nicht bestimmt werden.

Über den Pathomechanismus bei der hypertensiven Retinopathie ist im Einzelnen noch wenig bekannt (Schröder, 2002). Eine Erklärung dieser Vorgänge im zeitlichen

Verlauf der hypertensiven Retinopathie wurde wie folgt beschrieben: Zunächst kommt es zu einer hypertensiven Chorioidopathie, da die chorioidale Zirkulation früher und stärker durch eine arterielle Hypertonie beeinflusst wird als die retinale Zirkulation (Harey, 1986). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die geringere Autoregulationskapazität in der Chorioidea, weshalb Schäden im Rahmen der Hypertonie nicht frühzeitig verhindert werden können (Bucheli, 1999). In der Retina kommt es dagegen im Rahmen der Autoregulation zunächst zu einer retinalen Vasokonstriktion, um einen erhöhten Blutfluss zu vermeiden, was der vasokonstriktiven Phase entspricht. Bereits dadurch wird der retinalen Mikrozirkulation Schaden zugefügt. Bei Versagen der Autoregulation kommt es zu einer vaskulären Dilatation und Wanddurchlässigkeit der Retina für Blut- und Plasmaprodukte. Eine andere Theorie besagt, dass es durch eine länger bestehende Hypertonie zu arteriosklerotischen Veränderungen in den Gefäßen kommen kann und dadurch die glaukomatöse Veränderung im Bereich der Papille fortschreiten kann (Wolf, 1993). Die Auswirkung einer schon bestehenden hypertensiven Retinopathie auf die gemessene OPA wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt und lässt sich durch eine alleinige Messung der OPA nicht erfassen. Hier wären zusätzliche Untersuchungsmethoden notwendig, um die Auswirkungen dieser Gefäßveränderungen auf die OPA bestimmen zu können.

### **5.3.2. Diabetes mellitus**

Der Pathomechanismus im Bereich der Mikroangiopathie ist bei Glaukompatienten und bei Patienten mit Diabetes ähnlich. Dies konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (de Voogd, 2005; Tielsch, 1995). Königsreuther und Jonas (1995) zeigten im Vergleich der Papillenmorphologie, dass sich keine signifikante Differenz zwischen Gesunden und Patienten mit Diabetes mellitus im Bereich des neuroretinalen Randsaums ergab. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Hämodynamik im Bereich des Sehnervenkopfes bei Patienten mit Diabetes nicht betroffen ist. Der Pathomechanismus der chorioidalen glaukomatösen Atrophie an der Papille scheint unabhängig vom Diabetes zu sein. Die Datenlage stellt sich jedoch nicht eindeutig dar. Auch in der Studie von Schmidt (2000) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und OPA festgestellt werden. Im Gegensatz dazu

konnte Langham (1991) eine Abhängigkeit zwischen Patienten mit Glaukom und Diabetes mellitus nachweisen.

Inwieweit bei Glaukompatienten, mit oder ohne eine diabetische Retinopathie, Diabetes mellitus einen Einfluss auf die OPA hat, stellt sich noch nicht eindeutig dar. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei POWG- sowie NDG-Patienten mit Diabetes mellitus eine signifikant niedrigere OPA gemessen wurde. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass in der Gruppe mit NDG Diabetes mellitus im Vergleich zu anderen systemischen Erkrankungen am seltensten vertreten war. In einer Meta-Studie von Bonovas (2004) konnte nachgewiesen werden, dass bei Patient mit Diabetes mellitus das Risiko, ein POWG zu entwickeln, deutlich anstieg (27-50%). In der Arbeit von Schmidt wurde kein Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und OPA festgestellt (Schmidt, 2000).

Eine andere interessante Studie zeigte, dass Patienten mit OHT eine geringere Konversionsrate zum POWG zeigten, wenn ein Diabetes mellitus bei diesen Patienten bekannt war (Kass, 2002). Dieser „protektive Faktor“ konnte jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden (Medeiros, 2005; Esgin, 2001). Bei unseren untersuchten Patienten konnte keine diabetische Retinopathie bei anamnestisch angegebenem Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

## **6. Praktische Schlussfolgerungen**

Die Anwendung der Dynamischen Konturtonometrie ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren zur nichtinvasiven und direkten Messung des Intraokularendrucks bei Glaukompatienten und stellt eine additive und reliable Methode in der modernen Glaukomdiagnostik dar. Mit der DCT kann der IOD genau gemessen werden und gleichzeitig die OPA bestimmt werden.

Bei der Messung der OPA lässt sich ohne großen Aufwand ein Wert berechnen, der eine Aussage über den okulären Blutfluss zulassen soll. Diese ist ein indirekter Hinweis für die choroidale Perfusion und lässt Rückschlüsse auf den Zustand des arteriellen Gefäßsystems und der Herzaktion zu. Ein Vorteil dieser Messmethode ist das qualitätsgesicherte Ergebnis unabhängig von den biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut und dem jeweiligen Untersucher.

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass viele morphologischen und funktionellen Parameter (GAT, PF, EF, MD, HHD) sowie Allgemeinerkrankungen einen Einfluss auf die OPA bei Glaukompatienten und Patienten mit okulärer Hypertension haben können. Die Messung der OPA scheint eine geeignete Methode zu sein, um Unterschiede der okulären Hämodynamik bei Patienten zu detektieren. Es bedarf sicher noch weiterer Abklärung, ob die OPA einen prädiktiven Wert für die Beurteilung und ggf. auch Prävention von Glaukomen darstellen könnte. In jedem Einzelfall ist eine sorgfältige Abwägung des individuellen Risikoprofils des Glaukom-Patienten von entscheidender Bedeutung.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Böhm AG (2005) Glaukomrisiko und Hornhautdicke. *Ophthalmologe* 102:909-918
2. Böhm AG (2011) The effect of central corneal thickness on tonometry. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:114-117
3. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K (2004) Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med* 21:609-614
4. Bonomi L, Marchini G, Marrafa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A (2000) Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 107:1287-93
5. Bouzas E, Donati G, Pournaras CJ (1997) Distribution and regulation of the optic nerve head tissue PO2. *Surv Ophthalmol* 42:27-34
6. Bucheli B, Martina B, Flammer J, Hostettler K, Battegay E (1999) Arterielle Hypertonie. In: Erb C, Flammer J (Hrsg.) *Risikofaktoren für Augenerkrankungen*, Verlag Hans Huber, Bern, S: 25-53
7. Buckley C, Hadoke PW, Henry E, O'Brien C (2002) Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 86:227-232
8. Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P (1997) Color Doppler imaging in untreated high- and normal pressure open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:690-696
9. Cao KY, Kapasi M, Betchkal JA, Birt CM (2012) Relationship between central corneal thickness and progression of visual field loss in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 47:155-158
10. Colin J, Bonissent JF, Resnikoff S (1985) Epidemiology of the exfoliation syndrome. 17th Congr Europ Soc Ophthalmol. Helsinki 1985. 230-231
11. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, Loftsdottir M, Sverrisson T, Thorgeirsson E, Jonasson F, Gottfredsdottir M, Allingham RR (1998) Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet* 19:175-185



12. Dave H, Kutschan A, Pauer A, Wiegand W (2004) Hornhautdickenmessung bei Glaukompatienten. *Ophthalmologie* 101:919-924
13. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT (2005) Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 112:1487-1493.
14. Drance SM (1972) Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 56:229-242
15. Dreher AW, Weinreb RN (1991) Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2992-2996
16. Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN (1991) Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous optic nerve head with laser tomographic scanner. *Am J Ophthalmol* 111:221-229
17. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ (1997) Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 124:805-813
18. Eicken J, Kohlhaas M, Höh H (2005) Glaukomdiagnostik und Hornhautdicke. *Ophthalmologie* 102:840-848
19. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE (1962) Manometric studies of pressure-volume-relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol* 46:536-548
20. Esgin, H. Alimgil ML, Erda S (2001) The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand* 79:160-162
21. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefansson E (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 21:359-393
22. Fontana L, Poinoosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings RA (1998) Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 82:731-736

23. Fuchsjäger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, Amoako-Mensah T, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L (2004) Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:834-839
24. Galambos P, Vafiadis J, Vilchez SE, Wagenfeld L, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M, Zeitz O (2006) Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamic in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology* 113: 1832-1836
25. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J (2000) Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 130:597-605
26. Göbel K, Rüfer F, Erb C (2011) Physiologie der Kammerwasserproduktion sowie der Tagesdruckschwankungen und deren Bedeutung für das Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:104-108
27. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA (2002) The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120:714-720
28. Grehn F, Leydhecker W (1995) *Augenheilkunde*. 26. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York
29. Grunwald JE, Riva CE, Stone RA, Keates EU, Petrig BL (1984) Retinal autoregulation in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 91:1690-1694
30. Healey PR, Mitchell P (1999) Optic disk size in open-angle glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 128:515-517
31. Harju M, Vesti E (2001) Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:271-277
32. Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B (1998) Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 116:1491-1495

33. Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Ciulla TA, Krieglstein GK (2003) Atlas of ocular blood flow – Vascular anatomy, pathophysiology and metabolism. Butterworth Heinemann, Philadelphia PA
34. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G, Hillman JG, MacNab HK, Dua HS (2005) Asymmetry in optic disc morphometry as measured by Heidelberg retina tomography in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. Invest Ophthalmol Vis Sci 46:4153-4158
35. Hayreh SS (1978) Structure and blood supply of the optic nerve. In: Heilmann K, Richardson KT. Glaucoma: conceptions of a disease. Georg Thieme Stuttgart, S. 78-96
36. Hareyh SS, Servais GE, Viridi PS (1986) Fundus lesion in malignant hypertension. VI. Focal intraretinal periarteriolar transudates. Ophthalmology 93:60-73
37. Hayreh SS (1994) Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 5:26-35
38. Insull E, Nicholas S, Ang GS, Poostchi A, Chan K, Wells A (2010) Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls. Clin Experiment Ophthalmol 38:839-844
39. Jonas JB (1992) Size of glaucomatous optic discs. Ger J Ophthalmol 1:41-44
40. Jonas JB, Papastathopoulos KL (1997) Optic disk appearance in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 123:174-180
41. Kanski JJ (2008) Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas. Elsevier GmbH München, 6. Auflage, S.388-391
42. Kass M, Heuer D, Higginbotham E, Johnson C, Keltner J, Miller P, Parrish R, Wilson R, Gordon M (2002) The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 120:701-713

43. Kerr J, Nelson P, O'Brien C (1998) A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 126:42-51
44. Kniestedt C, Kanngiesser H (2006) Dynamische Konturtonometrie. *Ophthalmologe* 103:713-721
45. Klemm M, Zeitz O, Matthiessen ET, Reuss J, Richard G (2003) Abschätzung der okulären Perfusion: Ein praxisorientierter Vergleich aktueller Methoden. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220:257-261
46. Königsreuther KA, Jonas J (1995) Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:200-204
47. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE (2006) Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 124:471-476
48. Krakau CE (1995) A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:112-118
49. Krieglstein GK (2007) Glaukom: Die Papille beim Glaukom. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008. 138-139
50. Langham ME, Tomey KF (1978) A clinical procedure for the measurements of the ocular pulse-pressure relationship and ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res* 27:17-25
51. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P (1989) Blood Flow in the Human Eye. *Acta Ophthalmol* 67:9-13
52. Langham ME, Grebe R, Hopkins M, Marcus S, Sebag M (1991) Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 52:167-173
53. Leske MC, Podgor MJ (1983) Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 118:280-287
54. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E (2003) Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121:48-56

55. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z (2007) Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 114:1965-1972
56. Loebl M, Schwartz B (1977) Fluorescein angiographic defects of the optic disc in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 95:1980-1984
57. Lütjen-Drecoll E (1999) Funktionelle Morphologie der Aderhaut unter normalen und pathologischen Bedingungen; Fortbildung Glaukom, Band 2, Enke Verlag; 2:17-20
58. Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Gomi C, Bowd C, Crowston J, Zangwill L (2005) Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 123:1351–1360
59. Maier H, Serguhn S, Gramer E (1995) Sensitivität und Spezifität des Heidelberger Retina-Tomographen für die Darstellung von Nervenfaserbündeldefekten bei Glaukmapatienten mit lokalisierten Gesichtsfeldausfällen. *Ophthalmologe* 92:521-525
60. McKee HD, Saldana M, Ahad MA (2004) Increased ocular pulse amplitude revealing aortic regurgitation. *Am J Ophthalmol* 138:503
61. Meyer CH, Machemer H (2008) Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Heidelberg Retina Tomograph (HRT). 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 445-448
62. Michalk F, Michelson G, Harazny J, Werner U, Daniel WG, Werner D (2004) Single-dose nimodipine normalizes impaired retinal circulation in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 13:158-162.
63. Mitchell P, Wang JJ, Smith W (1997) Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 124: 685-687
64. Mittag TW, Serle J, Schumer R, Brodie S, Stegman D, Schmidt KG, Taniguchi T, Rho SH, Podos S (1994) Studies of the ocular pulse in primates. *Surv Ophthalmol* 38:183-190

65. Netland PA, Ye H, Streten BW, Hernandez (1995) Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 102:878-876
66. Neufeld AH, Kawai S, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, Manning PT (2002) Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res* 75:521-528
67. Nickells RW (1996) Retinal ganglion cell death in glaucoma: The how, the why, and the maybe. *J Glaucoma* 5:345-356
68. Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM (1996) Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma* 5:308-310
69. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G (2004) Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 111:1627-1635
70. Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Melaena J, Nash M (1999) Ganglion cell death in glaucoma: What do we really know? *Br J Ophthalmol* 83:980-986;
71. Perkins ES (1985) The ocular pulse and intraocular pressure as a screening test for carotid artery stenosis. *Br J Ophthalmol* 69:676-680
72. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ (1997) Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 64:737-744.
73. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I (1987) Pressure compliance of the optic nerve head in low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 71:181-187
74. Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C, Bostrom AG, Stamper RL, Lin SC (2006) Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res* 31:851-862
75. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan D, Mitchell R (2000) Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion

- cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3460-3466
76. Quigley HA, Broman AT (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 90:262–267
  77. Resch H, Schmidl D, Homer A, Rensch F, Jonas JB, Fuchsjäger-Mayrl G, Garhöfer G, Vass C, Schmetterer L (2011) Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 89:545-549
  78. Ritch R (1994) Exfoliation syndrome: the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 3:176-177
  79. Romppainen T, Kniestedt C, Bachmann LM, Stürmer J (2007) Okuläre Pulsamplitude als biometrischer Messwert in der Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologe* 104:230-235
  80. Satilmis M, Orgül S, Doubler B, Flammer J (2003) Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 135:664-669
  81. Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GOH (1997) Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:970-984
  82. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Hofmann-Rummelt C, Kaiser A, Kirchner T (2000) Latentes TGF- $\beta$ 1-Bindungsprotein (LTBP-1): ein neuer Marker für intra- und extraokuläre PEX-Ablagerungen in histologischen Schnitten. *Klin Monbl Augenheilkd* 216:412-419
  83. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Jünemann A, Naumann GOH (2002) Relevance of the pseudoexfoliation syndrome for the glaucomas. *Ophthalmologe* 99:683-690
  84. Schlötzer-Schrehardt U (2010) Oxidativer Stress beim Pseudoexfoliationsglaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:108-113
  85. Schmidt KG, Dick B, von Rückmann A (1997) Ocular pulse amplitude and local carbonic anhydrase inhibition. *Ophthalmologe* 94:659-664

86. Schmidt KG, von Rückmann A, Mittag TW (1998) Okuläre Pulsamplitude bei okulärer Hypertension und verschiedenen Glaukomformen. *Ophthalmologica* 212:5-10
87. Schmidt KG (1999) Aderhaut und Autoregulation in: Fortbildung Glaukom, Perfusion und Pharmakologie, Band 1, Enke Verlag Stuttgart, 39-50
88. Schmidt KG, von Rückmann A, Kemkes-Matthes B, Hammes HP (2000) Ocular pulse amplitude in diabetes melitus. *Br J Ophthalmol* 84:1282-1284
89. Schröder A, Erb C, Falk S, Schwarzte G, Radermacher J, Winter R (2002) Farbinnstörungen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. *Ophthalmologie* 99:375-379
90. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W (1990) Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol* 74:196-200
91. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH (2001) Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet* 357:359-360
92. Sibour G, Finazzo C, Boles-Carenini A (1997) Monolateral pseudoexfoliation capsulae: a study of choroidal blood flow. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 224:13-14
93. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P (1989) Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl* 191:25-29
94. Stalmans I, Harris A, Vanbellinghen V, Zeyen T, Siesky B (2008) Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 17:403-407
95. Trew DR, Smith SE (1991) Postural studies in pulsatile ocular blood flow: I. Ocular hypertension and normotension. *Br J Ophthalmol* 75:66-70
96. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A (1995) Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 102:48-53



97. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1995) Hypertension, perfusion pressure and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 113:216-221
98. Tuulonen A, Airaksinen PJ (1992) Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 110:211-213
99. Vilser W, Schweitzer D, Konigsdorffer E, Jutte A (1981) Principal possibilities and limitations of fluorescent angiographic procedures for the measurement of the flow-physical magnitudes of the retinal circulatory system. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 217:199-211
100. Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herndon LW (2007) The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma* 16:700-703
101. Wolf S, Arend O, Sponsel WE, Schulte K, Cantor LB, Reim M (1993) Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100:1561-1566
102. Xu G, Zhu H, Wang Z, Wei H, Shi Y, Hao J (1998) Analysis of blood flow in ophthalmic arteries in patients with middle and late stages of glaucoma with Doppler sonography. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 34: 37-38
103. Yamazaki Y, Drance SM (1997) The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 124:287-295
104. Yang YC, Hulbert MF, Batterbury M, Clearkin LG (1997) Pulsatile ocular blood flow measurements in healthy eyes: reproducibility and reference values. *J Glaucoma* 6:175-179
105. Yüksel N, Karabas L, Arslan A, Demirci A, Caglar Y (2001) Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 108:1043-1049
106. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, Matthiessen ET, Richard G, Klemm M (2006) Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 90:1245-1248

## 8. Abkürzungsverzeichnis

CDR	Cup/Disk-Ratio
DCT	Dynamische Konturtonometrie
EF	Exkavationsfläche
GAT	Goldmann-Applanatiostonometrie
HF	Herzfrequenz
HHD	zentrale Hornhautdicke
IOD	Intraokulardruck
IOD/OPA	Quotient aus Intraokulardruck und okularer Pulsamplitude
MD	mittlere Defekttiefe, mean deviation
MW	Mittelwert
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NDG	Normaldruckglaukom
OBF	ocular blood flow, okulärer Blutfluss
OHT	okuläre Hypertension
OPA	okuläre Pulsamplitude
PF	Papillenfläche
PEX	Pseudoexfoliation
PEX-Glaukom	Pseudoexfoliationsglaukom
PF	Papillenfläche
SPSS	Superior Performing Software System
STD	Standardabweichung
POWG	primäres Offenwinkelglaukom

## **9. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der Arbeit. Er war mir zu jeder Zeit ein geduldiger Doktorvater, dem ich für seine motivierende und professionelle Anleitung sowie für wertvolle Verbesserungsvorschläge dankbar bin.

Bei Frau Dr. med. Löw Ursula bedanke ich mich für die Vermittlung von Glaukom-Probanden aus ihrer Sprechstunde sowie für ihre vielen guten Ratschläge und ihre ständige Hilfsbereitschaft. Sie war stets eine Ansprechpartnerin und hat mit ihren Anregungen und ihrer Geduld zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. A. Langenbacher vom Institut für Experimentelle Ophthalmologie der Universität des Saarlandes bin ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und Auswahl geeigneter Testverfahren sehr dankbar.

Mein größter Dank gilt Stelios und meinen Eltern auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.

## **10. Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Name	Georgia Milioti
Geburtsdatum	21. September 1982
Geburtsort	Thessaloniki, Griechenland
Familienstand	ledig
Geschlecht	weiblich
Staatsangehörigkeit	griechisch
Adresse	Kandelgrundstrasse 22, 66424 Homburg/Einöd  06848-7739753 , 017-26955105  georgiamilioti@yahoo.com

### **Schulische Ausbildung**

1988 – 1994	Grundschule Katerini-Griechenland
1994 – 1997	Mittelschule Katerini-Griechenland
1997 – 2000	Lyceum Katerini-Griechenland
2000	Allgemeine Hochschulreife, Apolytirio (Griechenland)  Abschluss-Note : 19,7 von 20 Punkten (ausgezeichnet)

### **Universitäre Ausbildung**

2000 - 2007	Studium der Humanmedizin an der Aristoteles Universität  Thessaloniki-Griechenland, Note : 6,83 / 10 (Sehr gut)
-------------	---

## **Praktisches Jahr**

- 08.05 - 11.05      Innere Medizin, Universitätskrankenhaus AHEPA Thessaloniki  
(Prof. Dr. med. Dim. Karamitsos)
- 11.05 - 01.06      Pädiatrie, Klinikum B, Universitätskrankenhaus  
AHEPA Thessaloniki (Prof. Dr. med. I. Mauromichalis)
- 02.06                Psychiatrie, Klinikum A, Universitätskrankenhaus Papageorgiou  
Thessaloniki (Prof. Dr. med. A. Karavatos)
- 03.06                Gynäkologie, Klinikum C, Krankenhaus Ippokrateio Thessaloniki  
(Prof. Dr. med. I. Tzafettas)
- 03.06 - 06.06      Chirurgie, Klinikum C, Universitätskrankenhaus  
AHEPA Thessaloniki (Prof. Dr. med. Or. Gamvros)

## **Praktische Tätigkeit**

- 17.04.07-19.06.07    Gastärztin, Augenklinik, Universitätsklinik Giessen und Marburg,  
Giessen (Prof. Dr. med. H. Kaufmann)

## **Facharztausbildung**

- 01.12.07 –            Assistenzärztin, Klinik für Augenheilkunde  
  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar UKS  
  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Seitz)

## **European Board of Ophthalmology**

- 04.2012                Examen in Paris (F.E.B.O)